

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH
TERAPI GEN TERHADAP DINAMIKA PERTUMBUHAN
SEL EFEKTOR DAN SEL TUMOR DALAM PENGOBATAN KANKER**

SKRIPSI

Diajukan kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Yogyakarta
untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan guna Memperoleh Gelar Sarjana Sains



Oleh
Ratnasari Dwi Ambarwati
NIM 10305141004

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN PENDIDIKAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA
2014**

PERSETUJUAN

Skripsi yang berjudul “ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH TERAPI GEN TERHADAP DINAMIKA PERTUMBUHAN SEL EFEKTOR DAN SEL TUMOR DALAM PENGOBATAN KANKER”

ini telah disetujui oleh dosen pembimbing untuk diujikan.



Mengetahui:

Dosen Pembimbing

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dwi Lestari'.

Dwi Lestari, M.Sc
198505132010122006

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ratnasari Dwi Ambarwati

NIM : 10305141004

Prodi/Jurusan : Matematika/Pendidikan Matematika

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Judul TAS : ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH
TERAPI GEN TERHADAP DINAMIKA PERTUMBUHAN SEL
EFEKTOR DAN SEL TUMOR DALAM PENGOBATAN
KANKER

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya tidak berisi materi yang dipublikasikan atau ditulis oleh orang lain atau telah digunakan sebagai persyaratan penyelesaian studi di Perguruan Tinggi, kecuali pada bagian tertentu yang saya ambil sebagai acuan. Apabila ternyata terbukti pernyataan ini tidak benar, sepenuhnya menjadi tanggungjawab saya dan saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 4 Juli 2014

Yang menyatakan,

Ratnasari Dwi Ambarwati

NIM 10305141004

PENGESAHAN

Skripsi dengan judul

“ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH TERAPI GEN TERHADAP DINAMIKA PERTUMBUHAN SEL EFEKTOR DAN SEL TUMOR DALAM PENGOBATAN KANKER”

Yang disusun oleh

Nama : Ratnasari Dwi Ambarwati
NIM : 10305141004
Prodi : Matematika
Jurusan : Pendidikan Matematika

Skripsi ini telah diujikan di depan Dewan Penguji Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Yogyakarta pada tanggal 16 Juli 2014 dan dinyatakan lulus.

DEWAN PENGUJI

Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Dwi Lestari, M.Sc</u> NIP 198505132010122006	Ketua Penguji		22/7/14
<u>Husna 'Arifah, M.Sc</u> NIP 197810152002122001	Sekretaris Penguji		22/7/14
<u>Dr. Hartono</u> NIP 196203291987021002	Penguji Utama		21/7/14
<u>Fitriana Yuli S., M.Si</u> NIP 198407072008012003	Penguji Pendamping		22/7/14

Yogyakarta, 22 Juli 2014
Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam
Dekan



Dr. Hartono
NIP. 196203291987021002

MOTTO

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah kamu berharap”
(QS. Al Insyirah: 5-8)

“Hai orang-orang yang beriman, jadikanlah sabar dan sholat sebagai penolongmu, sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar”
(QS Al Baqarah: 153)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala (dari kebajikan) yang diusahakannya dan ia mendapat siksa (dari kejahatan) yang dikerjakannya...”
(QS. Al Baqarah: 286)

“Kegagalan adalah sebuah peristiwa. Jangan menganggap semua persoalan sebagai masalah hidup atau mati. Kesulitan datang membuat kita untuk berpikir”
(Promod Batra)

“Kesulitan itu untuk dihadapi, bukan untuk dihindari”

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah dan kenikmatan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini dipersembahkan untuk:

*Bapak Akirman dan Ibu Atmini tercinta yang saya hormati.
Terima kasih atas doa, kasih sayang, bimbingan, dukungan
serta kerja keras yang selama ini diberikan.*

*Mbak Dwi beserta keluarga terima kasih atas dukungan dan
doanya selama ini.*

*Kakak dan adik-adikku: Mbak Irma, Dek Hesti, Dek Faris yang
selalu memberikan semangat dan doa.*

*Sahabat dan teman seperjuanganku: Nazil, Rumi, Depi,
Chandra, Lihah, Meita, Lina yang selalu memberikan semangat,
dan selalu ada dalam suka dan duka.*

*Teman-teman seperjuangan “Terapan” dan Matematika Subsidi
2010 terima kasih atas segala kerjasamanya, motivasi,
kenangan selama ini, semoga keakraban ini akan selalu terjalin
dan tidak akan pernah putus.*

*Teman-teman KKN: Mei, Laras, Fatma, Fatin, Lisa, Aci, Angga,
Irfan, Eka terima kasih atas pengalaman yang luar biasa
bersama kalian.*

*Sohibku: Isna, Tika, Anita, Siska semoga tali silaturahmi yang
telah terjalin ini selalu ada.*

ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH TERAPI GEN TERHADAP DINAMIKA PERTUMBUHAN SEL EFEKTOR DAN SEL TUMOR DALAM PENGOBATAN KANKER

Oleh

Ratnasari Dwi Ambarwati
NIM 10305141004

ABSTRAK

Model tentang pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor merupakan model yang berbentuk persamaan diferensial nonlinear. Permasalahan yang timbul pada penggunaan terapi gen ini adalah bagaimana mengetahui kapan sel tumor akan menghilang. Oleh karena itu, untuk mengetahui seberapa besar pengaruh terapi gen terhadap pembersihan sel tumor dapat dilihat dari hasil analisis model.

Penelitian ini diselesaikan secara matematis dengan menggunakan teori kestabilan. Tahap menganalisis model meliputi tiga tahap yaitu mencari titik ekuilibrium, menganalisis sifat kestabilan disekitar titik ekuilibrium dan melakukan simulasi.

Berdasarkan hasil analisis model, dapat disimpulkan bahwa penggunaan terapi gen dalam pengobatan kanker berpengaruh terhadap pertumbuhan sel efektor dan sel tumor. Model tentang pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor mempunyai enam titik ekuilibrium, dimana dua titik ekuilibrium merupakan titik ekuilibrium bebas tumor dan empat titik ekuilibrium merupakan titik ekuilibrium terinfeksi tumor. Kondisi kestabilan titik ekuilibrium didasarkan pada hasil simulasi 1, simulasi 2 dan simulasi 3. Pada simulasi 1, terdapat satu titik ekuilibrium terinfeksi tumor yang stabil asimtotik dan memiliki jenis titik fokus *sink*, artinya populasi sel efektor dan sel tumor akan tumbuh secara beriringan, sehingga masih terdapat sel tumor didalam tubuh. Pada simulasi 2, terdapat satu titik ekuilibrium bebas tumor yang stabil asimtotik dan memiliki jenis titik *sink node*, artinya populasi sel efektor akan meningkat sedangkan populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu. Pada simulasi 3, terdapat satu titik ekuilibrium bebas tumor yang stabil asimtotik dan memiliki jenis titik *sink node*, artinya populasi sel efektor akan konstan pada titik ekuilibrium sedangkan populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu.

Kata kunci: *Model Terapi Gen, sel efektor, sel tumor, titik ekuilibrium, kestabilan*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah dan kenikmatan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Model Matematika Tentang Pengaruh Terapi Gen terhadap Dinamika Pertumbuhan Sel Efektor dan Sel Tumor dalam Pengobatan Kanker” dengan baik dan lancar.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains Program Studi Matematika di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Yogyakarta. Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Hartono selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Yogyakarta.
2. Bapak Dr. Sugiman, selaku Ketua Jurusan Pendidikan Matematika FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta.
3. Bapak Dr. Agus Maman Abadi, selaku Ketua Program Studi Matematika Universitas Negeri Yogyakarta dan selaku Penasehat Akademik.
4. Ibu Dwi Lestari, M.Sc, selaku Dosen Pembimbing Skripsi, atas bimbingan dan motivasi yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu Dosen Jurusan Pendidikan Matematika yang telah banyak memberikan ilmu selama penulis kuliah.

6. Bapak dan Ibu Dosen yang telah bersedia menjadi Dosen Penguji skripsi penulis.
7. Semua pihak yang telah membantu penulisan dan memberikan dukungan sehingga dapat memperlancar proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan kemampuan penulis. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari berbagai pihak. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya serta bagi penulis pada khususnya. Aamiin.

Yogyakarta, 4 Juli 2014
Penulis

Ratnasari Dwi Ambarwati
NIM. 10305141004

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
ABSTRAK	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SIMBOL.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Batasan Masalah.....	5
1.3 Rumusan Masalah	5
1.4 Tujuan.....	5
1.5 Manfaat.....	6
BAB II LANDASAN TEORI	7
2.1 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	7
2.2 Persamaan Diferensial.....	8

2.3	Sistem Persamaan Diferensial	10
2.4	Solusi Sistem Persamaan Diferensial	12
2.5	Titik Ekuilibrium.....	12
2.6	Linearisasi	13
2.7	Kestabilan Titik Ekuilibrium.....	15
2.8	Potret Fase Sistem Linear.....	23
2.9	Pemodelan Matematika	33
2.10	Model Predator-Prey	34
2.10.1	Titik Ekuilibrium.....	36
2.10.2	Matriks Jacobian	36
2.10.3	Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium	37
2.11	Mekanisme Michaelis Menten.....	38
2.12	Sistem imun.....	41
2.13	Terapi Gen.....	44
BAB III PEMBAHASAN		45
2.1	Permasalahan Nyata	45
2.2	Pembentukan Model Matematika	48
3.3	Titik Ekuilibrium.....	54
3.4	Kestabilan Titik Ekuilibrium.....	60
3.4.1	Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium Bebas Tumor	61
3.4.2	Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium Terinfeksi Tumor.....	66
3.5	Kestabilan Global Titik Ekuilibrium Bebas Tumor	78
3.6	Simulasi Numerik.....	82

3.6.1	Simulasi 1.....	82
3.6.2	Simulasi 2.....	87
3.6.3	Simulasi 3.....	90
3.7	Interpretasi Solusi.....	94
BAB IV PENUTUP		97
4.1	Kesimpulan.....	97
4.2	Saran.....	98
DAFTAR PUSTAKA		99
LAMPIRAN.....		101

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nilai Parameter	51
Tabel 2. Nilai Parameter yang Digunakan dalam Simulasi Numerik	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Potret Fase untuk Kasus I.....	24
Gambar 2a. Potret Fase untuk Kasus II dengan $\lambda = \mu$ dan $\lambda < \mu$	25
Gambar 2b. Potret Fase untuk Kasus II dengan $\lambda < 0$	25
Gambar 3. Potret Fase untuk Kasus III	26
Gambar 4. Potret Fase untuk Kasus IV	26
Gambar 5. Potret fase Sistem (2.30)	30
Gambar 6. Proses Pemodelan Matematika (Widowati dkk, 2007: 3).....	33
Gambar 7. Hubungan antara laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat.....	40
Gambar 8. Proses Pengobatan dengan Terapi Gen	47
Gambar 9. Diagram Transfer Model Terapi Gen.....	52
Gambar 10. Simulasi 1 Sistem (3.3).	86
Gambar 11. Simulasi 2 Sistem (3.3).	90
Gambar 12. Simulasi 3 Sistem (3.3).	94

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Program Maple untuk Simulasi 1	101
Lampiran 2. Program Maple untuk Simulasi 2	102
Lampiran 3. Program Maple untuk Simulasi 3	103

DAFTAR SIMBOL

E	Populasi sel efektor pada waktu t
T	Populasi sel tumor pada waktu t
λ	Nilai eigen
I	Matriks Idensitas
$\dot{\mathbf{x}}$	Turunan \mathbf{x} terhadap t
L	Himpunan terbuka
\mathbb{R}^n	Himpunan bilangan real dimensi n
\mathbb{C}^n	Himpunan bilangan kompleks dimensi n
$C(L)$	Himpunan fungsi-fungsi yang kontinu di L
$C^1(L)$	Himpunan fungsi-fungsi yang mempunyai turunan parsial pertama yang kontinu di L
$\bar{\mathbf{x}}$	Titik ekuilibrium
$\Re(\lambda_i)$	Bagian real nilai eigen ke i
J	Matriks jacobian
x	Populasi prey
y	Populasi predator
a	Pertumbuhan prey tanpa adanya predator
b	Kematian prey dengan adanya predator
c	Kematian alami predator tanpa pengaruh ada atau tidaknya prey
d	Pertumbuhan predator yang dipengaruhi oleh adanya prey
ε	Bilangan positif kecil
δ	Bilangan positif kecil
S	Molekul substrat
E	Molekul enzim
P	Molekul produk
k_1	Tetapan (konstanta) kecepatan reaksi pembentukan kompleks ES
k_{-1}	Tetapan (konstanta) kecepatan reaksi pembentukan kembali E dan S
k_2	Tetapan (konstanta) kecepatan reaksi penguraian kompleks ES menjadi

	enzim dan hasil reaksi
$s(t)$	Konsentrasi substrat pada saat t
$e(t)$	Konsentrasi enzim pada saat t
$c(t)$	Konsentrasi kompleks pada saat t
$p(t)$	Konsentrasi produk pada saat t
μ_2	Half-life dari sel efektor
p_3	Laju proliferasi sel efektor
f	Half-saturation untuk parameter proliferasi sel E
$s_1(t)$	Parameter imunoterapi
$c(t)$	Antigenitas
$r_2(t)$	Laju pertumbuhan tumor
b	Kapasitas sel tumor
$a(t)$	Parameter pembersihan kanker
g_2	Half-saturation untuk pembersihan kanker
$P_{1,2}$	Titik ekuilibrium bebas tumor
$P_{3,4,5,6}$	Titik ekuilibrium terinfeksi tumor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut WHO, kanker adalah istilah umum untuk sekelompok besar penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas dan *neoplasma*. Salah satu ciri dari kanker adalah pertumbuhan cepat sel-sel abnormal yang tumbuh melampaui batas yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh dan menyebar ke organ lain. Proses ini disebut sebagai *metastasis*. *Metastasis* merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Kanker terjadi ketika pertumbuhan sel di dalam tubuh terjadi begitu cepat dan tak terbatas. Hal ini juga dapat terjadi ketika sel-sel kehilangan kemampuan untuk mati.

Kanker muncul dari satu sel tunggal. Transformasi dari sel normal menjadi sel tumor disebut proses *multistage*, biasanya perkembangan dari lesi pra-kanker menjadi tumor ganas. Perubahan ini adalah hasil dari interaksi antara faktor genetik seseorang dan tiga kategori eksternal, yaitu karsinogen fisik, seperti radiasi ultraviolet dan radiasi pengion; karsinogen kimia, seperti asbes, komponen asap tembakau, *aflatoksin* (kontaminan makanan) dan *arsen* (kontaminan air minum); dan karsinogen biologis, seperti infeksi dari virus tertentu, bakteri atau parasit. WHO, melalui lembaga penelitian kankernya yaitu *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, mempertahankan klasifikasi agen penyebab kanker. Penggunaan tembakau, penggunaan alkohol, diet yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor utama risiko kanker di seluruh dunia.

Berdasarkan data dari Globocan 2012 (dalam WHO), diperkirakan ada 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian akibat kanker dan 32,6 juta orang telah menderita kanker (dalam waktu 5 tahun dari diagnosis) pada tahun 2012 di seluruh dunia. Sebanyak 57 % dari 14,1 juta kasus kanker baru, 65 % dari 8,2 juta kematian akibat kanker dan 48 % dari 32,6 juta orang telah menderita kanker dalam waktu 5 tahun dari diagnosis, terjadi secara merata di daerah kurang berkembang. Hal itu menunjukkan bahwa kanker masih menjadi penyakit yang banyak di derita oleh masyarakat di berbagai negara.

Pengobatan kanker standar yang ada saat ini yaitu operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi, namun masing-masing pengobatan memiliki keuntungan dan kerugian, seperti pada kemoterapi yang memiliki efek samping yaitu selain membunuh sel tumor juga membunuh sel normal dan beberapa efek samping lainnya seperti mual, muntah, dan anemia. Untuk beberapa kanker, pengobatan terbaik dilakukan dengan kombinasi dari operasi, terapi radiasi dan kemoterapi untuk memperoleh hasil maksimal. Pengobatan kanker dengan metode baru masih terus dikembangkan oleh para ilmuwan, salah satu diantaranya yaitu terapi gen yang merupakan pendekatan baru dalam melawan kanker. Berbeda dengan terapi konvensional, terapi gen untuk kanker menjanjikan pengobatan yang spesifik terhadap kanker, efek toksik yang lebih sedikit dan potensi yang lebih besar untuk sembuh (Ming, Y dalam Teresa, 2005: 25).

Terapi gen adalah sebuah teknik inovatif yang melibatkan penyisipan gen baru ke dalam susunan genetik dari suatu organisme, biasanya untuk menggantikan gen yang rusak (Wraith, 2009). Menurut Teresia (2005), secara

umum terapi gen dilakukan dengan cara mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel untuk membuat sel berfungsi normal. Pada awalnya, terapi gen diciptakan untuk mengobati penyakit keturunan yang terjadi karena mutasi pada suatu gen. Terapi gen kemudian berkembang untuk mengobati penyakit yang terjadi karena mutasi di banyak gen, seperti kanker.

Metode penyisipan sel dalam pengobatan terapi gen dapat dilakukan secara *ex-vivo* maupun *in-vivo*. Dalam metode *ex-vivo*, sel-sel yang ditargetkan dikeluarkan dari tubuh pasien, dipaksa untuk meniru, dan ditransduksi dengan vektor sebelum dikembalikan ke tubuh pasien. Metode *in-vivo* yaitu penyisipan langsung dari vektor ke dalam wilayah yang ditargetkan tubuh. Terdapat empat jenis vektor utama yang digunakan dalam terapi gen yaitu *Retroviruses*, *Adenoviruses*, *Adeno-associated virus* dan *Herpes simplex viruses* (Wraith, 2009). Virus bertindak sebagai jasa perantara untuk menghasilkan lebih banyak sel efektor yang berperan menghancurkan sel tumor. Kompetisi antara sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan terapi gen dapat dilihat dengan membentuk model matematikanya. Oleh karena itu, matematika dapat memberikan solusi untuk melihat bahwa terapi gen dapat mengontrol kecepatan pertumbuhan sel tumor sehingga penyebaran sel tumor dapat diminimalisir.

Model matematika interaksi sel tumor dengan sistem imun dan imunoterapi telah dimodelkan oleh Kirschner dan Panetta (1998). Model terapi gen dibentuk berdasarkan pada model Kirschner dan Panetta dengan menghilangkan populasi ketiga. Interaksi sel efektor dan sel tumor dalam terapi

gen telah dimodelkan secara matematis oleh Tsygvinsev, dkk (2012). Dalam penelitiannya, Tsygvinsev, dkk mengaplikasikan model matematika sederhana untuk menyelidiki dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan terapi gen, dengan tujuan memprediksi kombinasi optimal dari pendekatan yang mengarah ke pembersihan tumor. Model matematika untuk terapi gen dibentuk berdasarkan pada model *predator prey*.

Model *predator prey* pada dasarnya diterapkan untuk penyakit kanker karena dalam penyakit kanker sel-sel imun berkembang dengan cepat dan tidak terbatas sedangkan sel tumor terus memangsa sel imun sehingga terjadi mangsa-pemangsa dalam tingkatan penyakit kanker. Dalam penelitian ini, sel imun (sel efektor) yang berperan sebagai pemangsa (*predator*) dan sel tumor sebagai mangsa (*prey*), dengan demikian model yang digunakan terdiri dari dua kelas, yaitu kelas E untuk menyatakan populasi sel efektor (dalam hal ini *predator*) dan kelas T untuk menyatakan populasi sel tumor (dalam hal ini *prey*).

Oleh karena itu, dalam skripsi ini akan dibentuk model terapi gen berdasarkan pada model *predator prey* untuk pengobatan kanker. Kemudian akan dilihat perilaku solusi model disekitar titik ekuilibrium agar dapat dianalisis kestabilan titik ekuilibrium, sehingga dapat diketahui kapan sel tumor dapat menghilang dan kapan mulai menyebar melalui simulasi model.

1.2 Batasan Masalah

Permasalahan yang dibahas dalam skripsi ini dibatasi pada:

1. Kompetisi yang dimaksud adalah perilaku persaingan antara sel efektor dan sel tumor dalam penggunaan pengobatan terapi gen.
2. Sistem imun yang dimaksud terbatas pada sel efektor termasuk sel kekebalan lainnya yang bersifat sitotoksik untuk sel tumor.
3. Analisis model matematika menggunakan parameter-parameter yang tersedia pada literatur.

1.3 Rumusan Masalah

Berikut ini beberapa masalah yang akan dibahas dalam skripsi ini:

1. Bagaimana bentuk model matematika tentang pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker dengan model *predator prey*?
2. Bagaimana analisis kestabilan disekitar titik ekuilibrium dari model matematika untuk melihat pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker?

1.4 Tujuan

Tujuan dari penyusunan skripsi ini adalah:

1. Memformulasikan model matematika tentang pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker dengan model *predator prey*.

2. Menganalisis kestabilan disekitar titik ekuilibrium dari model matematika untuk melihat pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker.

1.5 Manfaat

Manfaat yang dapat diperoleh dari skripsi ini adalah:

1. Menambah pengetahuan penulis mengenai terapi gen dalam pengobatan terapi penyakit kanker.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat di bidang kesehatan.
3. Sebagai dasar penelitian-penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pengaruh pengobatan kanker terhadap dinamika sel tumor dan sel efektor.

BAB II LANDASAN TEORI

Pada bab ini, diuraikan mengenai landasan teori yang akan digunakan dalam bab selanjutnya. Landasan teori yang dibahas pada bab ini meliputi pengertian dari nilai eigen, vektor eigen, persamaan diferensial, sistem persamaan diferensial, linearisasi, kestabilan, pemodelan matematika, model *predator-prey*, mekanisme Michaelis Menten, sistem imun dan terapi gen.

2.1 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Definisi 2.1 (Anton H., 1995:277)

Misal A adalah matriks $n \times n$, maka vektor $\mathbf{x} \in \mathbb{C}^n, \mathbf{x} \neq 0$ disebut vektor eigen dari A jika $A\mathbf{x}$ adalah kelipatan skalar dari \mathbf{x} yaitu,

$$A\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}$$

untuk suatu skalar λ . Skalar λ disebut nilai eigen dari A dan \mathbf{x} dikatakan vektor eigen yang bersesuaian dengan λ .

Untuk mencari nilai eigen matriks A yang berukuran $n \times n$ maka $A\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}$ ditulis sebagai berikut

$$A\mathbf{x} = \lambda I\mathbf{x}$$

atau secara ekuivalen

$$(A - \lambda I)\mathbf{x} = 0 \tag{2.1}$$

dengan I adalah matriks identitas.

Menurut Anton (1995), agar λ menjadi nilai eigen, maka harus ada solusi nontrivial dari Persamaan (2.1). Persamaan (2.1) akan mempunyai solusi nontrivial jika dan hanya jika

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.2)$$

Persamaan (2.2) disebut persamaan karakteristik dari A .

2.2 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial secara umum didefinisikan sebagai berikut:

Definisi 2.2 (Ross, 1984:3)

Persamaan diferensial adalah persamaan yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu atau lebih variabel bebas.

Contoh 2.1

Persamaan berikut ini merupakan contoh persamaan diferensial:

$$\frac{dy}{dx} = 2y \quad (2.3)$$

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 2x \frac{dy}{dx} + 3y = 0 \quad (2.4)$$

$$3 \frac{dy}{dx} + 4y^2 = 0 \quad (2.5)$$

$$\frac{d^2y}{dx^2} + y \frac{dy}{dx} + 3y = 0 \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial u}{\partial s} + \frac{\partial u}{\partial t} = u \quad (2.7)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = 0 \quad (2.8)$$

Definisi 2.3 (Ross, 1984:4)

Persamaan diferensial biasa adalah suatu persamaan diferensial yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu variabel bebas.

Contoh 2.2

Persamaan (2.3), (2.4), (2.5), dan (2.6) merupakan persamaan diferensial biasa.

Definisi 2.4 (Ross, 1984:4)

Persamaan diferensial parsial adalah suatu persamaan diferensial yang melibatkan turunan dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap dua atau lebih variabel bebas.

Contoh 2.3

Persamaan (2.7) dan (2.8) merupakan persamaan diferensial parsial.

Definisi 2.5 (Ross, 1984:102)

Persamaan diferensial linear orde- n dengan variabel bebas t dan variabel tak bebas x dan y adalah persamaan yang dapat dinyatakan dalam bentuk:

$$a_0 \frac{d^n x}{dt^n} + b_0 \frac{d^n y}{dt^n} + a_1 \frac{d^{n-1} x}{dt^{n-1}} + b_1 \frac{d^{n-1} y}{dt^{n-1}} + \dots + a_{n-1} \frac{dx}{dt} + b_{n-1} \frac{dy}{dt} + a_n x + b_n y = F(t) \quad (2.9)$$

dengan $a_0, b_0 \neq 0$, $a_0, b_0, a_1, b_1, \dots, a_n, b_n \in \mathbb{R}$ dan $F(t)$ kontinu pada interval I , $\forall t \in I$.

Contoh 2.4

Persamaan (2.3) dan (2.4) merupakan persamaan diferensial linear.

Definisi 2.6 (Ross, 1984:5)

Persamaan diferensial nonlinear adalah persamaan diferensial biasa yang tak linear.

Contoh 2.5

Persamaan (2.5) dan (2.6) merupakan persamaan diferensial nonlinear.

2.3 Sistem Persamaan Diferensial

Diberikan persamaan diferensial berbentuk

$$\dot{x} = f(t, x) \quad (2.10)$$

dimana $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$ menyatakan turunan x terhadap t dan $x \in L \subseteq \mathbb{R}^n, f: L \rightarrow \mathbb{R}^n$,

L adalah himpunan terbuka dari \mathbb{R}^n .

Persamaan (2.10) disebut sebagai persamaan non autonomus karena terdapat variabel bebas t yang muncul secara eksplisit. Jika variabel bebas t pada Persamaan (2.10) implisit, maka Persamaan (2.10) menjadi

$$\dot{x} = f(x) \quad (2.11)$$

Selanjutnya Persamaan (2.11) disebut sebagai persamaan autonomus.

Diberikan $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$ dengan $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ dan $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n \in \mathbb{R}$,

dan misal $\dot{\mathbf{x}} = \frac{d\mathbf{x}}{dt}$, maka $\dot{\mathbf{x}} = \left(\frac{dx_1}{dt}, \frac{dx_2}{dt}, \frac{dx_3}{dt}, \dots, \frac{dx_n}{dt} \right)$.

Diberikan sistem autonomus

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2.12)$$

Sistem (2.12) merupakan sistem persamaan diferensial dengan variabel bebas yang implisit dan \mathbf{x} adalah variabel tak bebas yang merupakan fungsi dalam t , dengan $\mathbf{x} \in L \subseteq \mathbb{R}^n, \mathbf{f}: L \rightarrow \mathbb{R}^n$, L merupakan himpunan terbuka dari \mathbb{R}^n dan $\mathbf{f} \in C^1(L)$ dengan $C^1(L)$ notasi untuk himpunan semua fungsi yang turunan pertamanya kontinu di L . Sistem (2.12) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\
\frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\
\frac{dx_3}{dt} &= f_3(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\
&\vdots \\
\frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Jika pada Sistem (2.13), fungsi $f_i, \forall i = 1, 2, 3, \dots, n$ merupakan fungsi linear, maka Sistem (2.13) disebut sebagai sistem persamaan diferensial linear. Jika tidak demikian, maka Sistem (2.13) merupakan sistem persamaan diferensial nonlinear.

Sistem persamaan diferensial linear orde 1 memiliki bentuk normal yaitu:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n + f_1(t) \\
\frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n + f_2(t) \\
\frac{dx_3}{dt} &= a_{31}x_1 + a_{32}x_2 + \dots + a_{3n}x_n + f_3(t) \\
&\vdots \\
\frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n + f_n(t)
\end{aligned} \tag{2.14}$$

Sistem Persamaan (2.14) dapat dituliskan dalam bentuk vektor yaitu

$$\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} + \mathbf{f}$$

dengan:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix}, \mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \text{ dan } \mathbf{f} = \begin{bmatrix} f_1(t) \\ f_2(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{bmatrix}$$

Jika fungsi $f_i(t), \forall i = 1, 2, 3, \dots, n$ bernilai nol, maka Sistem (2.14) disebut sebagai sistem persamaan diferensial homogen. Jika tidak demikian, maka Sistem (2.14) disebut sebagai sistem persamaan diferensial nonhomogen.

(Boyce & DiPrima, 2010: 357)

2.4 Solusi Sistem Persamaan Diferensial

Berikut ini diberikan definisi solusi dari sistem persamaan diferensial.

Definisi 2.7 (Perko, 2001:71)

Diberikan $\mathbf{f} \in C(L)$ dengan L himpunan terbuka dari \mathbb{R}^n . Selanjutnya $\mathbf{x}(t)$ disebut solusi dari sistem (2.12) pada interval I , jika $\mathbf{x}(t)$ terdiferensial pada I , $\forall t \in I, \mathbf{x}(t) \in L$, dan berlaku

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t)).$$

Diberikan $\mathbf{f} \in C(L)$ yang dilengkapi dengan nilai awal $\mathbf{x}_0 \in L$, dengan L himpunan terbuka dan diberikan sistem persamaan diferensial

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$$

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0. \quad (2.15)$$

$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}(\mathbf{x}_0(t))$ disebut solusi dari sistem (2.15) pada interval I jika $t_0 \in I$ dan $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$.

2.5 Titik Ekuilibrium

Definisi 2.8 (Wiggins, 2003:5)

Diberikan sistem autonomous

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \quad (2.16)$$

Titik $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$ disebut titik ekuilibrium dari sistem (2.16) jika

$$\mathbf{f}(\bar{\mathbf{x}}) = 0. \quad (2.17)$$

Contoh 2.6

Akan dicari titik ekuilibrium dari sistem

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= x_1 - 2x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= x_1 + x_1x_2.\end{aligned}\tag{2.18}$$

Misal $f_1 = x_1 - 2x_2$ dan $f_2 = x_1 + x_1x_2$. Akan dicari \bar{x}_1 dan \bar{x}_2 sedemikian sehingga $f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$ dan $f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = 0$.

Untuk $f_2 = 0$ diperoleh

$$x_1 + x_1x_2 = 0$$

$$x_1(1 + x_2) = 0$$

$$x_1 = 0 \vee x_2 = -1$$

Substitusikan $x_1 = 0$ ke dalam $f_1 = 0$, maka diperoleh $x_2 = 0$ dan substitusikan $x_2 = -1$ ke dalam $f_1 = 0$, maka diperoleh $x_1 = -2$. Jadi, Sistem (2.18) memiliki dua titik ekuilibrium yaitu $\bar{\mathbf{x}}_1 = (0,0)$ dan $\bar{\mathbf{x}}_2 = (-2, -1)$.

2.6 Linearisasi

Untuk mendapatkan solusi masalah yang berbentuk sistem nonlinear tidaklah mudah sehingga perlu linearisasi untuk menganalisis sistem nonlinear dengan menggambarkan perilaku sistem disekitar titik ekuilibriumnya.

Diberikan sistem persamaan diferensial nonlinear:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})\tag{2.19}$$

dengan $\mathbf{x} \in L \subseteq \mathbb{R}^n$, $\mathbf{f}: L \rightarrow \mathbb{R}^n$. Misal $\bar{\mathbf{x}} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ adalah titik ekuilibrium dari sistem (2.19). Deret Taylor dari \mathbf{f} disekitar titik ekuilibriumnya yaitu:

$$\begin{aligned}
f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) &\cong f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + R_{f_1} \\
f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) &\cong f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + R_{f_2}
\end{aligned} \tag{2.20}$$

⋮

$$f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \cong f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + R_{f_n}$$

Pendekatan linear untuk Sistem (2.20) adalah

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + R_{f_1} \\
\dot{x}_2 &= \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + R_{f_2}
\end{aligned} \tag{2.21}$$

⋮

$$\dot{x}_n = \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + R_{f_n}$$

dengan $R_{f_1}, R_{f_2}, \dots, R_{f_n}$ disebut sebagai bagian nonlinear yang selanjutnya dapat diabaikan karena nilai $R_{f_1}, R_{f_2}, \dots, R_{f_n}$ mendekati nol.

Sistem (2.21) dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} (x_1 - \bar{x}_1) \\ (x_2 - \bar{x}_2) \\ \vdots \\ (x_n - \bar{x}_n) \end{bmatrix} \tag{2.22}$$

Misalkan $y_1 = x_1 - \bar{x}_1, y_2 = x_2 - \bar{x}_2, \dots, y_n = x_n - \bar{x}_n$ sehingga $\dot{y}_1 = \dot{x}_1, \dot{y}_2 =$

$\dot{x}_2, \dots, \dot{y}_n = \dot{x}_n$, maka diperoleh:

$$\begin{bmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \\ \vdots \\ \dot{y}_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} \tag{2.23}$$

Dengan
$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix}$$

disebut sebagai matriks Jacobian pada titik ekuilibrium $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$.

Definisi 2.9 (Perko, 2001: 102)

Titik ekuilibrium $\bar{x} \in \mathbb{R}$ disebut titik ekuilibrium hiperbolik dari Sistem (2.19) jika bagian real dari matriks $Jf(\bar{x}) \neq 0$. Jika bagian real dari nilai eigen $Jf(\bar{x})$ bernilai nol, maka titik ekuilibrium \bar{x} disebut nonhiperbolik.

Akibatnya, kestabilan titik ekuilibrium Sistem (2.19) dapat dilihat dari sistem hasil linearisasi yaitu

$$\dot{y} = Jy \quad (2.24)$$

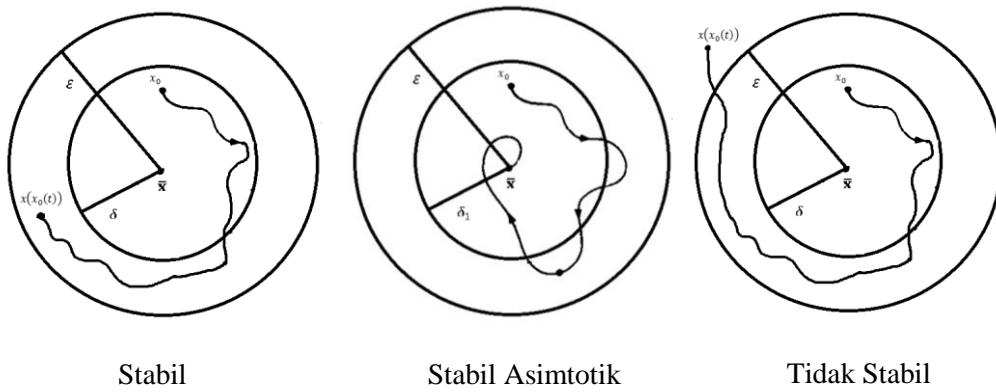
2.7 Kestabilan Titik Ekuilibrium

Definisi 2.10 (Olsder, 2004:57)

Misalkan \bar{x} adalah titik ekuilibrium dari Sistem (2.19)

- (i) *Titik ekuilibrium \bar{x} stabil jika untuk setiap $\varepsilon > 0$ terdapat $\delta > 0$ sedemikian sehingga untuk $\|x(t_0) - \bar{x}\| < \delta$, maka berlaku $\|x(x_0(t)) - \bar{x}\| < \varepsilon$ untuk setiap $t \geq t_0$.*
- (ii) *Titik ekuilibrium \bar{x} stabil asimtotik jika \bar{x} stabil dan jika terdapat $\delta_1 > 0$ sedemikian sehingga $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(x_0(t)) - \bar{x}\| = 0$ asalkan $\|x(t_0) - \bar{x}\| < \delta_1$.*
- (iii) *Titik ekuilibrium \bar{x} tidak stabil jika tidak memenuhi (i).*

Berikut ini diberikan gambar yang bersesuaian dengan Definisi 2.10.



Berikut ini diberikan teorema untuk menganalisis kestabilan dengan menggunakan nilai eigen.

Teorema 2.1 (Olsder, 2004:58)

Diberikan sistem persamaan diferensial linear $\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x}$, dengan A adalah matriks berukuran $n \times n$, mempunyai k nilai eigen yang berbeda $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_k$ dan $k \leq n$.

- (i) Titik ekuilibrium $\bar{\mathbf{x}} = 0$ stabil asimtotik jika dan hanya jika $\Re(\lambda_i) < 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$.
- (ii) Titik ekuilibrium $\bar{\mathbf{x}} = 0$ stabil jika dan hanya jika $\Re(\lambda_i) \leq 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$ dan jika setiap nilai eigen λ_i imajiner dengan $\Re(\lambda_i) = 0$, maka multiplisitas aljabar dan geometri untuk nilai eigen harus sama.
- (iii) Titik ekuilibrium $\bar{\mathbf{x}} = 0$ tidak stabil jika dan hanya jika $\Re(\lambda_i) > 0, \exists i = 1, 2, 3, \dots, k$ atau jika ada λ_i imajiner dengan $\Re(\lambda_i) = 0$, maka multiplisitas aljabar lebih dan multiplisitas geometri untuk nilai eigen tidak sama.

Bukti:

1. Pembuktian (i) akan dilakukan dari kanan dan dari kiri

- a. Jika titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil asimtotik, maka $\Re(\lambda_i) < 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$.

Bukti:

Karena $x(x_0(t))$ merupakan solusi dari sistem persamaan diferensial, maka $x(x_0(t))$ memuat $e^{m_i t}$, dengan $m_i = \Re(\lambda_i), \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$.

Berdasarkan definisi (2.9), jika titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil asimtotik, maka $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(x_0(t)) - \bar{x}\| = 0$. Hal itu berarti bahwa untuk $t \rightarrow \infty$, $x(x_0(t))$ akan menuju $\bar{x} = 0$. Dengan demikian, untuk $e^{m_i t}$ yang menuju $\bar{x} = 0$, maka m_i harus bernilai negatif.

- b. Jika $\Re(\lambda_i) < 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$, maka titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil asimtotik.

Bukti:

Diketahui bahwa $\Re(\lambda_i) < 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$, maka untuk $t \rightarrow \infty$, $e^{m_i t}$ akan menuju $\bar{x} = 0$, sehingga berdasarkan definisi (2.13), titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil asimtotik.

2. Pembuktian (ii) akan dilakukan dari kanan dan dari kiri

- a. Jika titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil maka $\Re(\lambda_i) \leq 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$.

Bukti:

Diketahui bahwa titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil. Andaikan $\Re(\lambda_i) > 0$, maka untuk $t \rightarrow \infty$, $e^{m_i t}$ akan menuju ∞ yang berarti menjauhi $\bar{x} = 0$, oleh karena itu sistem tidak stabil. Hal tersebut kontradiksi

dengan yang diketahui. Jadi terbukti bahwa $\Re(\lambda_i) \leq 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$.

- b. Jika $\Re(\lambda_i) \leq 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$ maka titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil dan jika ada $\Re(\lambda_i) = 0$, maka multiplisitas aljabar dan geometri untuk nilai eigen harus sama.

Bukti:

Karena $x(x_0(t))$ merupakan solusi dari sistem persamaan diferensial, maka $x(x_0(t))$ memuat $e^{m_i t}$, dengan $m_i = \Re(\lambda_i), \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$. Jika $\Re(\lambda_i) < 0$, untuk $t \rightarrow \infty$, $e^{m_i t}$ akan menuju $\bar{x} = 0$. Dengan demikian titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil asimtotik. Sistem yang stabil asimtotik pasti stabil, maka terbukti bahwa titik ekuilibrium $\bar{x} = 0$ stabil.

Selanjutnya akan dibuktikan bahwa jika ada $\Re(\lambda_i) = 0$, maka multiplisitas aljabar dan geometri untuk nilai eigen harus sama.

Apabila $\Re(\lambda_i) = 0$, maka nilai eigen berupa bilangan kompleks murni. Menurut Luenberger (1979: 85), bahwa multiplisitas aljabar berhubungan dengan nilai eigen dan multiplisitas geometri berhubungan dengan vektor eigen. Oleh karena itu akan dibuktikan banyak nilai eigen dan vektor eigen sama.

Ambil sebarang sistem pada \mathbb{R}^2 yang memiliki nilai eigen bilangan kompleks murni,

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & -a \\ b & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

dengan $a > 0$ dan $b > 0$.

Akan dicari nilai eigen dari sistem (2.25) sebagai berikut,

Misalkan $A = \begin{pmatrix} 0 & -a \\ b & 0 \end{pmatrix}$ dan λ nilai eigen, maka berlaku

$$|A - \lambda I| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} 0 & -a \\ b & 0 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} 0 & -a \\ b & 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} -\lambda & -a \\ b & -\lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.26)$$

Persamaan karakteristik dari (2.26) yaitu

$$\lambda^2 + ab = 0 \quad (2.27)$$

Akar dari Persamaan (2.27) yaitu

$$\begin{aligned} \lambda_{1,2} &= \frac{\pm\sqrt{-4ab}}{2} \\ &= \frac{\pm 2\sqrt{ab}}{2} i \\ &= \pm i\sqrt{ab} \end{aligned}$$

Diperoleh nilai eigen yaitu $\lambda_1 = -i\sqrt{ab}$ dan $\lambda_2 = i\sqrt{ab}$.

Akan dicari vektor eigen untuk $\lambda_1 = -i\sqrt{ab}$

$$\begin{bmatrix} i\sqrt{ab} & -a \\ b & i\sqrt{ab} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Matriks augmented

$$\begin{aligned} &\left[\begin{array}{cc|c} i\sqrt{ab} & -a & 0 \\ b & i\sqrt{ab} & 0 \end{array} \right]_{R_1 \sim R_2} \\ &\left[\begin{array}{cc|c} b & i\sqrt{ab} & 0 \\ i\sqrt{ab} & -a & 0 \end{array} \right] \frac{1}{b} R_1 \end{aligned}$$

$$\left[\begin{array}{cc|c} 1 & i\frac{\sqrt{ab}}{b} & 0 \\ i\sqrt{ab} & -a & 0 \end{array} \right] R_2 - i\sqrt{ab}R_1$$

$$\left[\begin{array}{cc|c} 1 & i\frac{\sqrt{ab}}{b} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right]$$

$$\left[\begin{array}{cc} 1 & i\frac{\sqrt{ab}}{b} \\ 0 & 0 \end{array} \right] \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Sehingga diperoleh

$$v_1 + i\frac{\sqrt{ab}}{b}v_2 = 0$$

$$v_1 = -i\frac{\sqrt{ab}}{b}v_2$$

misal $v_2 = t$, maka $v_1 = -i\frac{\sqrt{ab}}{b}t$.

$$\begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -i\frac{\sqrt{ab}}{b}t \\ t \end{bmatrix}$$

ambil $t = 1$ maka,

$$\begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -i\frac{\sqrt{ab}}{b} \\ 1 \end{bmatrix}$$

Diperoleh vektor eigen $\mathbf{v}_1 = \begin{bmatrix} -i\frac{\sqrt{ab}}{b} \\ 1 \end{bmatrix}$.

Akan dicari vektor eigen untuk $\lambda_2 = i\sqrt{ab}$ sebagai berikut,

$$\begin{bmatrix} -i\sqrt{ab} & -a \\ b & -i\sqrt{ab} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Matriks augmented

$$\begin{aligned}
& \left[\begin{array}{cc|c} -i\sqrt{ab} & -a & 0 \\ b & -i\sqrt{ab} & 0 \end{array} \right] R_1 \sim R_2 \\
& \left[\begin{array}{cc|c} b & -i\sqrt{ab} & 0 \\ -i\sqrt{ab} & -a & 0 \end{array} \right] \frac{1}{b} R_1 \\
& \left[\begin{array}{cc|c} 1 & -i\frac{\sqrt{ab}}{b} & 0 \\ -i\sqrt{ab} & -a & 0 \end{array} \right] R_2 + i\sqrt{ab}R_1 \\
& \left[\begin{array}{cc|c} 1 & -i\frac{\sqrt{ab}}{b} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \\
& \left[\begin{array}{cc|c} 1 & -i\frac{\sqrt{ab}}{b} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{array} \right] \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

diperoleh

$$v_1 - i\frac{\sqrt{ab}}{b}v_2 = 0$$

$$v_1 = i\frac{\sqrt{ab}}{b}v_2$$

misal $v_2 = s$, maka $v_1 = i\frac{\sqrt{ab}}{b}s$,

$$\begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} i\frac{\sqrt{ab}}{b}s \\ s \end{bmatrix}$$

ambil $s = 1$, maka

$$\begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} i\frac{\sqrt{ab}}{b} \\ 1 \end{bmatrix}$$

Diperoleh vektor eigen $\mathbf{v}_2 = \begin{bmatrix} i\frac{\sqrt{ab}}{b} \\ 1 \end{bmatrix}$.

Dari pembuktian di atas, terdapat dua vektor eigen \mathbf{v}_1 dan \mathbf{v}_2 , sehingga terbukti bahwa banyaknya nilai eigen dan vektor eigen sama yaitu sebanyak 2.

3. Pembuktian (iii) akan dilakukan dari kanan dan dari kiri

- a. Jika titik ekuilibrium $\bar{\mathbf{x}} = 0$ tidak stabil maka $\Re(\lambda_i) > 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$.

Titik ekuilibrium tidak stabil apabila untuk $t \rightarrow \infty$, maka $x(x_0(t))$ akan menuju ∞ . Hal tersebut akan terjadi jika $\Re(\lambda_i) > 0$.

- b. Jika $\Re(\lambda_i) > 0, \forall i = 1, 2, 3, \dots, k$ maka titik ekuilibrium $\bar{\mathbf{x}} = 0$ tidak stabil.

Apabila $\Re(\lambda_i) > 0$, maka $x(x_0(t))$ yang memuat $e^{m_i t}$ akan selalu menuju ∞ , sehingga mengakibatkan titik ekuilibrium tidak stabil. ■

2.8 Potret Fase Sistem Linear

Berikut ini diberikan sistem linear

$$\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} \quad (2.28)$$

dengan $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^2$, A adalah matriks berukuran 2×2 dan

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \end{bmatrix}$$

Solusi dari Sistem (2.28) dengan kondisi awal $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$ diberikan oleh

$$\mathbf{x}(t) = e^{At} \mathbf{x}_0$$

Selanjutnya akan dibahas definisi yang dapat digunakan untuk menentukan kestabilan dari macam-macam potret fase yang memenuhi Sistem (2.28).

Didiskripsikan potret fase pada sistem linear:

$$\dot{\mathbf{x}} = B\mathbf{x} \quad (2.29)$$

dimana matriks $B = P^{-1}AP$. Potret fase untuk Sistem (2.28) diperoleh dari potret fase untuk Sistem (2.29) dengan transformasi linear pada koordinat $\mathbf{x} = P\mathbf{y}$.

Diberikan matriks B sebagai berikut:

$$(i) \quad B = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \mu \end{bmatrix}$$

Solusi Sistem (2.29) dengan $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$ adalah $\mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} e^{\lambda t} & 0 \\ 0 & e^{\mu t} \end{bmatrix} \mathbf{x}_0$.

$$(ii) \quad B = \begin{bmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix}$$

Solusi Sistem (2.29) dengan $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$ adalah $\mathbf{x}(t) = e^{\lambda t} \begin{bmatrix} 1 & t \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \mathbf{x}_0$.

(iii) $B = \begin{bmatrix} a & -b \\ b & a \end{bmatrix}$

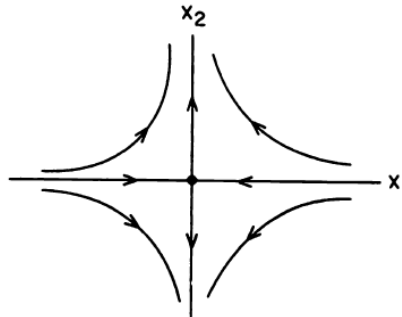
Solusi Sistem (2.29) dengan $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$ adalah

$$\mathbf{x}(t) = e^{at} \begin{bmatrix} \cos bt & -\sin bt \\ \sin bt & \cos bt \end{bmatrix} \mathbf{x}_0.$$

Selanjutnya diberikan jenis-jenis potret fase yang dihasilkan dari solusi Sistem (2.29), untuk beberapa kasus berikut:

(i) Kasus I: $B = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \mu \end{bmatrix}$ dengan $\lambda < 0 < \mu$.

Dalam kasus ini, Sistem (2.29) dikatakan memiliki potret fase berupa *saddle* pada titik asal jika A mempunyai dua nilai eigen yang real dan berlawanan tanda. Jika $\mu < 0 < \lambda$, maka panah pada Gambar 1 berbalik arah. Potret fase pada Sistem (2.28) ekuivalen dengan potret fase pada kasus ini. Potret fase disajikan pada Gambar 1 berikut:

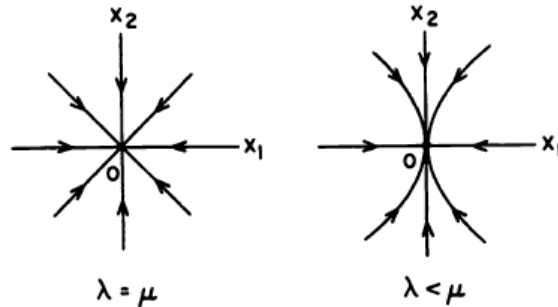


Gambar 1. Potret Fase untuk Kasus I

(ii) Kasus IIa: $B = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \mu \end{bmatrix}$ dengan $\lambda \leq \mu < 0$

Dalam kasus ini, Sistem (2.29) dikatakan memiliki potret fase berupa *node* stabil pada titik asal. Jika A mempunyai dua nilai eigen yang real, dengan tanda sama, potret fase pada Sistem (2.28) ekuivalen dengan salah satu Potret fase Sistem (2.29). Kestabilan titik ditentukan oleh tanda dari nilai eigen,

yaitu stabil jika $\lambda \leq \mu < 0$ dan tidak stabil jika $\lambda \geq \mu > 0$. Potret fase disajikan pada Gambar 2 berikut:

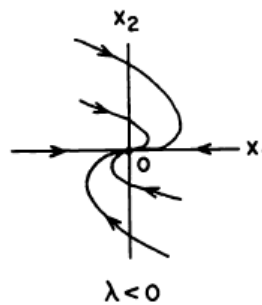


Gambar 2a. Potret Fase untuk Kasus II dengan $\lambda = \mu$ dan $\lambda < \mu$

Jika $\lambda \geq \mu > 0$ maka panah dari Gambar 2 berbalik arah. Trayektori pada Gambar 2 mendekati titik ekuilibrium untuk $t \rightarrow \infty$.

Kasus IIb: $B = \begin{bmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix}$ dengan $\lambda < 0$

Potret fase disajikan pada Gambar 2b berikut



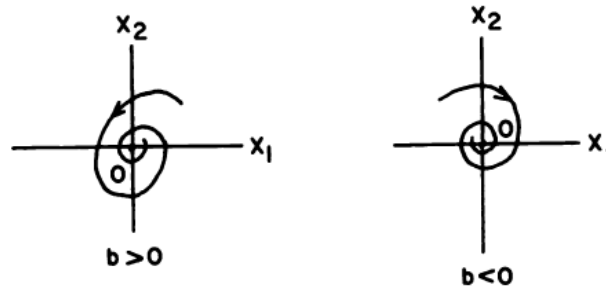
Gambar 2b. Potret Fase untuk Kasus II dengan $\lambda < 0$

Jika $\lambda < 0$ maka panah dari Gambar 2b berbalik arah.

(iii) Kasus III: $B = \begin{bmatrix} a & -b \\ b & a \end{bmatrix}$ dengan $a < 0$.

Dalam kasus ini, Sistem (2.29) dikatakan memiliki potret fase berupa fokus atau *spiral* yang stabil pada titik asal. . Jika A memiliki nilai eigen berupa konjugat kompleks dengan bagian real tak nol, $a \pm ib$, dengan $a < 0$, maka potret fase untuk Sistem (2.28) ekuivalen dengan potret fase yang ekuivalen

dengan potret fase Sistem (2.29) pada kasus ini. Potret fase disajikan pada Gambar 3 berikut:

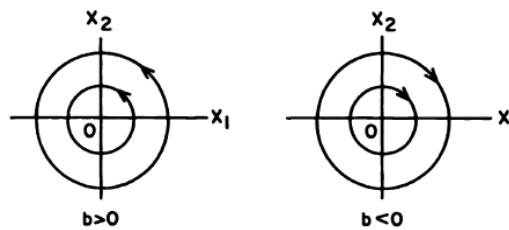


Gambar 3. Potret Fase untuk Kasus III

Jika $a > 0$, trayektori fokus menjauh dari titik ekuilibrium untuk $t \rightarrow \infty$ dan menjadi tidak stabil.

(iv) Kasus IV: $B = \begin{bmatrix} 0 & -b \\ b & 0 \end{bmatrix}$

Dalam kasus ini, Sistem (2.29) dikatakan memiliki potret fase berupa *center* pada titik asal. Jika A memiliki nilai eigen berupa konjugat kompleks murni $\pm ib$, potret fase dari Sistem (2.28) ekuivalen dengan potret fase Sistem (2.29) pada kasus ini. Potret fase disajikan pada Gambar 4 berikut:



Gambar 4. Potret Fase untuk Kasus IV

Pada kurva solusi, jika $b > 0$, maka arah panah akan berlawanan dengan arah jarum jam, jika $b < 0$ maka arah panah akan searah jarum jam.

Definisi 2.11 (Perko, 2001: 24)

Sistem (2.28) dikatakan mempunyai saddle, node, fokus atau center pada titik asal jika potret fase sistem tersebut linear ekuivalen pada salah satu potret fase dalam Gambar 1, 2a, 2b, 3, atau 4. Yaitu jika matriks A similar pada salah satu matriks B pada kasus I, II, III, atau IV.

Tanda dari nilai eigen suatu matriks dapat ditentukan oleh tanda determinan dan trace matriks tersebut. Oleh karena itu, teorema berikut dapat digunakan untuk menentukan kestabilan sistem.

Teorema 2.2 (Perko, 2001: 25)

Misal $\theta = \det A$ dan $\tau = \text{trace } A$ dan diberikan Sistem (2.28)

- (i) Jika $\theta < 0$ maka Sistem (2.28) saddle pada titik asal.*
- (ii) Jika $\theta > 0$ dan $\tau^2 - 4\theta \geq 0$, maka Sistem (2.28) node/pada titik asal; jika $\tau < 0$ maka Sistem (2.28) akan stabil dan jika $\tau > 0$ maka Sistem (2.28) tidak stabil.*
- (iii) Jika $\theta > 0$, $\tau^2 - 4\theta < 0$ dan $\tau \neq 0$, maka Sistem (2.28) fokus pada titik asal; jika $\tau < 0$ maka Sistem (2.28) akan stabil dan jika $\tau > 0$ maka Sistem (2.28) tidak stabil.*
- (iv) Jika $\theta > 0$ dan $\tau = 0$, maka Sistem (2.28) center pada titik asal.*

Bukti:

Nilai eigen dari matriks A diberikan oleh:

$$\lambda = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\theta}}{2}$$

- (i) Jika $\theta < 0$ maka terdapat dua nilai eigen yang berlawanan tanda, sehingga Berdasarkan Kasus I Sistem (2.28) *saddle* pada titik asal.
- (ii) Jika $\theta > 0$, $\tau^2 - 4\theta \geq 0$ dan $\tau < 0$ maka terdapat dua nilai eigen real yang negatif. Karena kedua nilai eigen memiliki tanda yang sama, berdasarkan Kasus II Sistem (2.28) *node* pada titik asal. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_i) \leq 0, \forall i = 1, 2$ maka titik ekuilibrium stabil asimtotik, dengan demikian Sistem (2.28) stabil asimtotik.
- Jika $\theta > 0$, $\tau^2 - 4\theta \geq 0$ dan $\tau > 0$ maka terdapat dua nilai eigen real yang positif. Karena kedua nilai eigen memiliki tanda yang sama, berdasarkan Kasus II Sistem (2.28) *node* pada titik asal. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_i) > 0, \forall i = 1, 2$ maka titik ekuilibrium tidak stabil, dengan demikian Sistem (2.28) tidak stabil.
- (iii) Jika $\theta > 0$, $\tau^2 - 4\theta < 0$ dan $\tau \neq 0$, maka terdapat dua nilai eigen berupa konjugat kompleks $\lambda = a \pm ib$ dengan $a = \frac{\tau}{2}$, sehingga berdasarkan Kasus III Sistem (2.28) *fokus* pada titik asal. Untuk $\tau < 0$ maka bagian real dari kedua nilai eigen bernilai negatif, sehingga berdasarkan Teorema 2.1, Sistem (2.28) stabil asimtotik. Sementara, untuk $\tau > 0$ maka bagian real dari kedua nilai eigen adalah positif, sehingga berdasarkan Teorema 2.1, Sistem (2.28) tidak stabil.
- (iv) Jika $\theta > 0$ dan $\tau = 0$ maka terdapat nilai eigen berupa konjugat kompleks murni $\lambda = \pm ib$. Berdasarkan pada kasus IV, jika Sistem (2.28) memiliki nilai eigen berupa konjugat kompleks murni maka Sistem (2.28) *center* pada titik asal. Berdasarkan Teorema 2.1 kestabilan dari Sistem (2.28) ditentukan

dengan syarat multisiplitas aljabar dan multisiplitas geometri untuk nilai eigen harus sama.

Definisi 2.12 (Perko, 2001: 26)

Sebuah node stabil atau fokus stabil pada Sistem (2.28) disebut sink dari sistem linear dan node tidak stabil atau fokus tidak stabil dari Sistem (2.28) disebut source dari sistem linear.

Contoh 2.7

Akan dicari solusi umum dan potret fase untuk sistem linear berikut:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= x_1 \\ \dot{x}_2 &= x_2\end{aligned}\tag{2.30}$$

Sistem (2.30) dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut

$$\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x}\tag{2.31}$$

dengan matriks $A = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$.

Persamaan karakteristik dari matriks A yaitu:

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

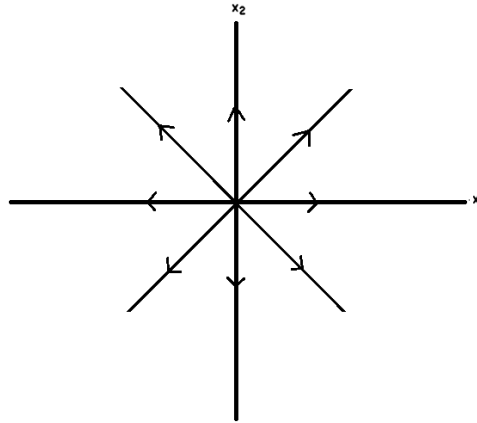
$$(1 - \lambda)(1 - \lambda) = 0$$

Diperoleh nilai eigen dari matriks A yaitu $\lambda_{1,2} = 1$.

Karena matriks A similar dengan salah satu matriks B, maka Sistem (2.31) memiliki solusi

$$\mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} e^t & 0 \\ 0 & e^t \end{bmatrix} \mathbf{x}_0.$$

Berdasarkan kasus IIa dengan $\lambda_1 = \lambda_1$, diperoleh potret fase untuk Sistem (2.30) berupa node, karena $\lambda_{1,2} > 0$ maka node tidak stabil dan berdasarkan Definisi 2.12 disebut dengan *source node*.



Gambar 5. Potret fase Sistem (2.30)

Selanjutnya diberikan definisi limit fungsi, definisi limit ketakhinggaan dan definisi konvergen yang digunakan untuk menunjukkan kestabilan global titik ekuilibrium.

Berikut ini diberikan definisi limit:

Definisi 2.13 (Bartle & Sherbert, 2000:104)

Misalkan $A \subseteq \mathbb{R}$ dan $f: A \rightarrow \mathbb{R}$, c titik limit A . Bilangan real H dikatakan limit dari f pada c , ditulis

$$\lim_{x \rightarrow c} f(x) = H$$

jika diberikan $\varepsilon > 0$, terdapat $\delta > 0$ sehingga berlaku

$$0 < |x - c| < \delta \Rightarrow |f(x) - H| < \varepsilon$$

Contoh 2.8

Akan dibuktikan bahwa $\lim_{x \rightarrow 2} (5x + 3) = 13$.

Bukti:

Akan ditunjukkan bahwa untuk setiap $\varepsilon > 0$, ada $\delta > 0$ sedemikian sehingga

$$0 < |x - 2| < \delta \Rightarrow |(5x + 3) - 13| < \varepsilon.$$

Pandang pertidaksamaan di ruas kanan:

$$|(5x + 3) - 13| < \varepsilon$$

$$\Leftrightarrow |5x - 10| < \varepsilon$$

$$\Leftrightarrow 5|x - 2| < \varepsilon$$

$$\Leftrightarrow |x - 2| < \frac{\varepsilon}{5}$$

diperoleh δ yang memenuhi yaitu $\delta = \frac{\varepsilon}{5}$.

Jika diberikan $\varepsilon > 0$, maka dipilih $\delta = \frac{\varepsilon}{5}$, sehingga $0 < |x - 2| < \delta$ memberikan

$$|(5x + 3) - 13| = |5x - 10| = |5x - 10| = 5|x - 2| < 5\delta = \varepsilon.$$

Dengan demikian, terbukti bahwa $\lim_{x \rightarrow 2} (5x + 3) = 13$.

Berikut ini diberikan definisi limit ketakhinggaan.

Definisi 2.14 (Bartle & Sherbert, 2000:121)

Misalkan $A \subseteq \mathbb{R}$ dan $f: A \rightarrow \mathbb{R}$. Andaikan bahwa $(a, \infty) \subseteq A$ untuk suatu $a \in \mathbb{R}$.

Dapat dikatakan bahwa $H \in \mathbb{R}$ merupakan limit dari f untuk $x \rightarrow \infty$, dan ditulis

$$\lim_{x \rightarrow \infty} f(x) = H$$

Jika diberikan $\varepsilon > 0$, terdapat $K = K(\varepsilon) > a$, sedemikian sehingga untuk sebarang $x > K$, maka $|f(x) - H| < \varepsilon$.

Contoh 2.9

Akan dibuktikan bahwa jika n bilangan bulat positif, maka

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \frac{1}{x^n} = 0$$

Bukti:

Akan ditunjukkan bahwa untuk setiap $\varepsilon > 0$, ada K sedemikian sehingga

$$x > K \Rightarrow \left| \frac{1}{x^n} - 0 \right| < \varepsilon$$

pandang pertidaksamaan di ruas kanan:

$$\left| \frac{1}{x^n} - 0 \right| < \varepsilon$$

$$\frac{1}{x^n} < \varepsilon$$

$$x^n > \frac{1}{\varepsilon}$$

$$x > \sqrt[n]{1/\varepsilon}$$

diperoleh K yang memenuhi yaitu $K = \sqrt[n]{1/\varepsilon}$.

Jika diberikan $\varepsilon > 0$, maka dipilih $K = \sqrt[n]{1/\varepsilon}$, sehingga $x > K$ memberikan

$$\left| \frac{1}{x^n} - 0 \right| = \frac{1}{x^n} < \frac{1}{K^n} = \varepsilon$$

Dengan demikian, terbukti bahwa $\lim_{x \rightarrow \infty} \frac{1}{x^n} = 0$.

Berikut ini diberikan definisi barisan fungsi yang konvergen.

Definisi 2.15 (Bartle & Sherbert, 2000:227)

Misalkan (f_n) merupakan barisan fungsi di $A \subseteq \mathbb{R}$, misalkan $A_0 \subseteq A$, dan $f: A_0 \rightarrow \mathbb{R}$. Dapat dikatakan bahwa barisan (f_n) konvergen di A_0 ke f jika untuk setiap $x \in A_0$, barisan $(f_n(x))$ konvergen ke $f(x)$ di \mathbb{R} . Dalam kasus ini, f disebut limit di A_0 dari barisan fungsi (f_n) . Ketika fungsi f ada, dikatakan barisan (f_n) konvergen di A_0 , atau (f_n) konvergen titik demi titik di A_0

Contoh 2.10

Akan ditunjukkan bahwa $\lim \left(\frac{x}{n} \right) = 0$ untuk $x \in \mathbb{R}$.

Penyelesaian:

Misal $f_n(x) = \frac{x}{n}$ untuk $n \in \mathbb{N}$ dan $f(x) = 0$ untuk $x \in \mathbb{R}$.

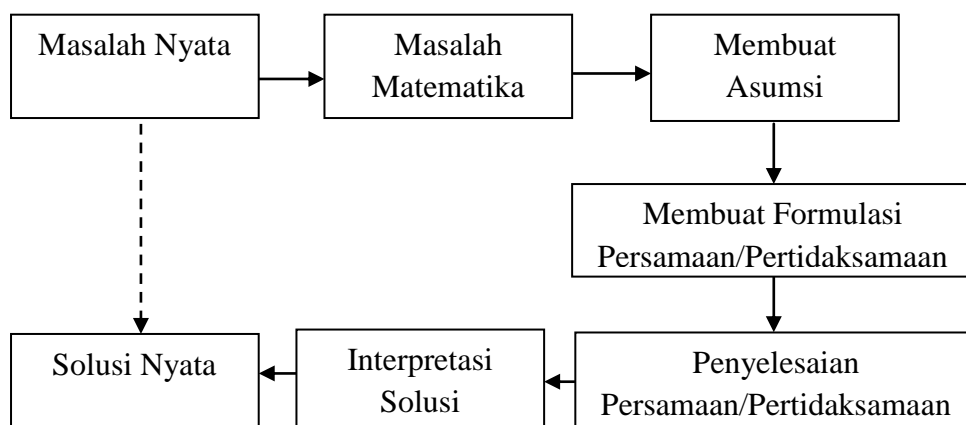
Berdasarkan pada teorema barisan konvergen, dapat diketahui bahwa

$$\lim \left(\frac{1}{n} \right) = 0$$

dengan demikian $\lim \left(\frac{x}{n} \right) = x \cdot \lim \left(\frac{1}{n} \right) = x \cdot 0 = 0$.

2.9 Pemodelan Matematika

Model matematika dalam kehidupan sehari-hari dapat diartikan sebagai gambaran dari suatu masalah yang diformulasikan secara matematis. Pemodelan matematika adalah proses yang ditempuh untuk memperoleh dan memanfaatkan persamaan atau fungsi matematika dari suatu masalah untuk mendapatkan model matematika. Proses pemodelan matematika dapat dinyatakan dalam alur diagram berikut:



Gambar 6. Proses Pemodelan Matematika (Widowati dkk, 2007: 3)

Berdasarkan Gambar 1, alur proses pemodelan matematika dapat dijelaskan sebagai berikut:

Langkah pertama dalam proses pemodelan yaitu membentuk permasalahan nyata ke dalam pengertian matematika. Langkah ini meliputi identifikasi variabel-variabel pada masalah dan membentuk hubungan antara variabel-variabel tersebut. Variabel-variabel yang telah dibentuk kemudian dijabarkan menjadi sebuah model, dalam hal ini meliputi pembuatan asumsi-asumsi tentang model. Proses pembuatan asumsi menggambarkan alur pemikiran, sehingga model harus berjalan agar mengarah pada situasi fisik yang kompleks menjadi masalah yang dapat diselesaikan. Langkah selanjutnya yaitu memformulasikan persamaan atau sistem persamaan untuk menyatakan hubungan antar variabel. Langkah ini merupakan langkah terpenting dan cukup sulit sehingga perlu menguji kembali asumsi-asumsi agar dapat memformulasikan persamaan yang dapat diselesaikan dan realistik. Setelah memformulasikan persamaan, langkah berikutnya adalah menyelesaikan persamaan. Dalam proses penyelesaian persamaan perlu berhati-hati dan fleksibilitas dalam proses pemodelan secara menyeluruh. Langkah terakhir yaitu interpretasi solusi yang merupakan langkah yang menghubungkan formulasi matematika kembali ke masalah nyata sehingga didapatkan suatu solusi nyata. Hal ini dapat dilakukan dengan berbagai cara salah satunya dengan grafik untuk menggambarkan solusi yang diperoleh.

2.10 Model Predator-Prey

Predator-prey merupakan interaksi antar spesies berbeda dimana satu spesies disebut pemangsa dan spesies lainnya disebut mangsa. Model *predator*

prey yang paling sederhana adalah model Lotka-Volterra. Model Lotka-Volterra diperkenalkan pertama kali oleh Lotka dan Volterra pada tahun 1990-an (Castillo & Chaves, 2001).

Asumsi-asumsi yang digunakan dalam pembentukan model Lotka-Volterra yaitu:

1. Populasi *prey* meningkat secara eksponensial dalam ketiadaan *predator*.
2. Populasi *predator* berkurang secara eksponensial dengan tidak adanya *prey*.
3. Populasi *prey* menurun dengan adanya predator sebagai akibat dari predasi.
4. Populasi *predator* meningkat dengan adanya *prey* sebagai akibat dari predasi.

Dari asumsi-asumsi di atas, diperoleh model Lotka-Volterra sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - bxy \\ \frac{dy}{dt} &= -cy + dyx\end{aligned}\tag{2.32}$$

dengan a, b, c dan d adalah konstanta positif.

Keterangan:

x = populasi *prey*

y = populasi *predator*

$\frac{dx}{dt}$ = laju pertumbuhan *prey*

$\frac{dy}{dt}$ = laju pertumbuhan *predator*

a = laju pertumbuhan *prey* tanpa adanya *predator*

b = laju kematian *prey* dengan adanya *predator*

c = laju kematian alami *predator* tanpa pengaruh ada atau tidak adanya *prey*

d = laju pertumbuhan *predator* yang dipengaruhi oleh adanya *prey*

Selanjutnya dilakukan analisis kestabilan dari sistem. Analisis kestabilan sistem dapat ditentukan dengan linearisasi sistem. Kestabilan dari sistem linear dapat ditentukan dengan mencari nilai eigen dari matriks jacobian.

2.10.1 Titik Ekuilibrium

Sistem (2.28) akan mencapai titik ekuilibrium pada $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$.

Misal $f_1 = x(a - by)$ dan $f_2 = y(-c + dx)$. Akan dicari E_1 dan E_2 sedemikian sehingga $f_1(E_1, E_2) = 0$ dan $f_2(E_1, E_2) = 0$.

Selanjutnya untuk $f_1 = 0$ diperoleh

$$x(a - by) = 0$$

$$x = 0 \vee y = \frac{a}{b}$$

Substitusikan $x = 0$ ke dalam $f_2 = 0$, maka diperoleh $y = 0$. Substitusikan $y = \frac{a}{b}$

ke dalam $f_2 = 0$, maka diperoleh $x = \frac{c}{d}$. Diperoleh dua titik ekuilibrium yaitu

$$E_1(0,0) \text{ dan } E_2\left(\frac{c}{d}, \frac{a}{b}\right).$$

2.10.2 Matriks Jacobian

Dengan melakukan linearisasi pada sistem (2.32), maka diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut

$$J_E = \begin{bmatrix} a - by & -bx \\ dy & dx - c \end{bmatrix} \quad (2.33)$$

Substitusikan titik ekuilibrium E_1 dan E_2 pada Persamaan (2.33) diperoleh

$$J_{E_1} = \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{bmatrix} \quad (2.34)$$

$$J_{E_2} = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{bc}{d} \\ \frac{da}{b} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.35)$$

2.10.3 Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

a. Kestabilan Titik Ekuilibrium E_1

Akan dicari nilai eigen dari Persamaan (2.34) untuk menentukan kestabilan titik ekuilibrium E_1 . Persamaan karakteristik dari Persamaan (2.31) yaitu

$$\det(J_{E_1} - \lambda I) = 0$$

$$(a - \lambda)(-c - \lambda) = 0$$

Diperoleh nilai eigen yaitu

$$\lambda_1 = a \text{ dan } \lambda_2 = -c$$

Agar sistem di titik ekuilibrium E_1 stabil, maka harus dipenuhi syarat kestabilan yaitu $\lambda_1 < 0$ dan $\lambda_2 < 0$. Diketahui bahwa $a > 0$ dan $c > 0$, yang mengakibatkan nilai eigen pada bagian realnya berbeda tanda yaitu $\lambda_1 > 0$ dan $\lambda_2 < 0$. Berdasarkan Kasus I, dapat disimpulkan bahwa titik ekuilibrium E_1 mempunyai jenis titik berupa titik *saddle* dan berdasarkan Teorema 2.1 titik ekuilibrium E_1 tidak stabil.

b. Kestabilan Titik Ekuilibrium E_2

Akan dicari nilai eigen dari Persamaan (2.35) untuk menentukan kestabilan Titik Ekuilibrium E_1 . Persamaan karakteristik dari Persamaan (2.35) yaitu

$$\det(J_{E_2} - \lambda I) = 0$$

$$\lambda^2 + ac = 0$$

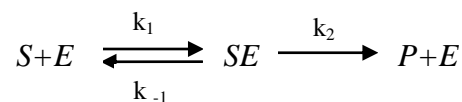
Diperoleh nilai eigen yaitu

$$\lambda_{1,2} = \pm\sqrt{-ac} = \pm i\sqrt{ac}$$

Pada titik ekuilibrium E_2 diperoleh nilai eigen yang berbentuk konjugat kompleks, dan bagian realnya bernilai nol, sehingga kestabilan titik ekuilibrium E_2 tidak dapat ditentukan berdasarkan linearisasi. Akan tetapi berdasarkan Kasus IV, titik ekuilibrium E_2 memiliki jenis titik yaitu titik *center*.

2.11 Mekanisme Mechaelis Menten

Mekanisme Mechaelis Menten merupakan salah satu reaksi enzim sederhana yang dikemukakan oleh Michaelis dan Menten pada tahun 1913. Dalam mekanisme ini, molekul substrat S dikombinasikan dengan molekul enzim E yang membentuk kompleks substrat-enzim SE yang kemudian menghasilkan molekul P dan molekul E .



Misal:

$s(t) = [S](t)$ = konsentrasi substrat pada saat t

$e(t) = [E](t)$ = konsentrasi enzim pada saat t

$c(t) = [SE](t)$ = konsentrasi kompleks substrat-enzim pada saat t

$p(t) = [P](t)$ = konsentrasi produk pada saat t

maka reaksi enzim dalam skema di atas dapat dimodelkan dalam bentuk sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -k_1 es + k_{-1}c \\
\frac{de}{dt} &= -k_1 es + (k_{-1} + k_2)c \\
\frac{dc}{dt} &= k_1 es - (k_{-1} + k_2)c \\
\frac{dp}{dt} &= k_2 c
\end{aligned}
\tag{2.36}$$

Selanjutnya, misalkan e_t menyatakan enzim total yaitu jumlah enzim bebas E dan enzim terikat SE maka

$$e_t = e + c$$

$$e = e_t - c$$

ketika sistem reaksi berada dalam keadaan seimbang maka kecepatan pembentukan ES sama dengan kecepatan penguraian ES sehingga berlaku

$$k_1 es = (k_{-1} + k_2)c$$

$$k_1(e_t - c)s = (k_{-1} + k_2)c$$

$$k_1 se_t - k_1 sc = (k_{-1} + k_2)c$$

$$k_1 se_t = (k_1 s + k_{-1} + k_2)c$$

$$c = \frac{k_1 se_t}{(k_1 s + k_{-1} + k_2)}$$

$$c = \frac{se_t}{s + (k_{-1} + k_2)/k_1} \tag{2.37}$$

Substitusi Persamaan (2.37) ke dalam persamaan $\frac{dp}{dt} = k_2 c$ diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{k_2 se_t}{s + (k_{-1} + k_2)/k_1} \tag{2.38}$$

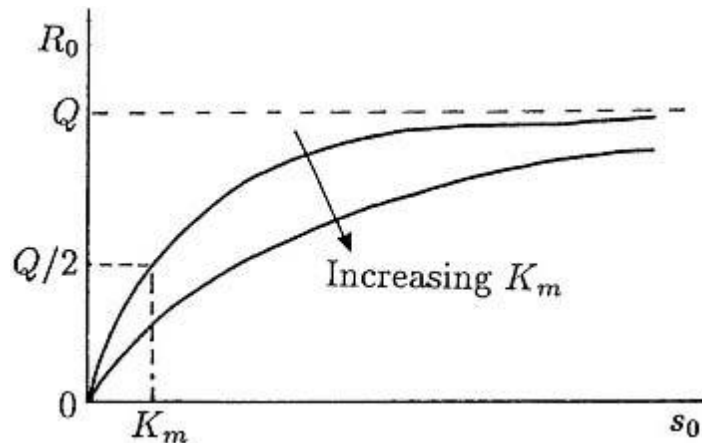
Apabila konsentrasi substrat cukup besar sehingga semua enzim terikat kepadanya yaitu dalam bentuk kompleks SE , maka akan didapatkan $\frac{dp}{dt}$ maksimum yaitu $\mu_{maks} = k_2 e_t$ sehingga $k_2 e_t$ merupakan laju maksimum reaksi enzim.

Misal $K_m = \frac{k_{-1}+k_2}{k_1}$, substitusi $\mu_{maks} = k_2 e_t$ ke Persamaan (2.38) diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\mu_{maks} s}{s + K_m}$$

Grafik hubungan antara laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat Michaelis

Menten dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 7. Hubungan antara laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat

$$R_0 = \frac{Qs}{s+K_m}, \text{ dan } Q = \text{laju pertumbuhan maksimum } (\mu_{maks}).$$

(Murray, 2001:175-187)

Persamaan Michaelis-Menten sering digunakan untuk menggambarkan laju pertumbuhan populasi yang bergantung pada konsentrasi nutrisi dan dapat mencapai kondisi jenuh saat konsentrasi nutrisi cukup besar.

Misalkan konsentrasi nutrisi adalah s , maka laju pertumbuhan $r(s)$ dinyatakan secara matematis:

$$r(s) = \frac{\mu_{maks} s}{s + K_m}$$

dengan μ_{maks} dan K_m adalah konstanta positif. Grafik $r(s)$ akan mendekati nilai jenuh μ_{maks} yang merupakan laju pertumbuhan maksimal. Ketika $s = K_m$ maka $r(s) = \frac{\mu_{maks}}{2}$, karena itu K_m disebut konstanta half saturasi.

2.12 Sistem imun

Sistem imun bekerja untuk melindungi tubuh dari infeksi yang diakibatkan oleh mikroorganisme, membantu proses penyembuhan dalam tubuh, dan membuang atau memperbaiki sel yang rusak apabila terjadi infeksi. Perubahan pada respon imun dapat menyebabkan timbulnya serangan terhadap sel-sel tubuh sendiri, perkembangan kanker, dan menyembuhkan tubuh dari infeksi.

a. Komponen Respon Imun

1. Antigen

Antigen adalah molekul yang dapat merangsang respons imun spesifik untuk melawan antigen itu sendiri atau sel yang membawanya.

2. Antibodi

Antibodi adalah suatu protein yang diproduksi oleh sistem imun sebagai respon terhadap keberadaan antigen. Antibodi dapat disebut sebagai imunoglobulin. Terdapat lima imunoglobulin spesifik yang dibentuk dalam respons terhadap antigen yaitu IgG, IgM, IgA, IgE, dan IgD. Penjelasan dari kelima imunoglobulin tersebut sebagai berikut.

1) Imunoglobulin G

Imunoglobulin G adalah antibodi utama yang melintasi plasenta dari ibu kepada janinnya selama kehamilan. Kadar G meningkat secara lambat selama respons primer terhadap suatu antigen, tetapi meningkat secara cepat dan dengan kekuatan yang lebih besar pada paparan kedua.

2) Immunoglobulin M

Imunoglobulin M adalah jenis yang pertama kali dibentuk dan paling tinggi konsentrasinya sewaktu pajanan primer kepada suatu antigen.

3) Immunoglobulin A

Imunoglobulin A paling banyak terdapat dalam sekresi misalnya air liur, mukus vagina, air susu, sekresi saluran cerna dan paru, dan air mani. Imunoglobulin A lebih bekerja secara lokal daripada sistemik.

4) Immunoglobulin E

Imunoglobulin E berperan dalam respons alergi. Imunoglobulin ini juga merupakan antibodi yang paling terstimulasi pada infeksi parasit.

5) Immunoglobulin D

Imunoglobulin D terdapat dalam konsentrasi rendah dalam darah. Perannya dalam respons imun tidak diketahui, namun membantu proses kematangan dan diferensiasi semua sel B.

b. Komponen Sistem Imun

1. Fagosit

Sel darah putih yang melindungi tubuh dengan menelan partikel asing berbahaya, bakteri, dan sel-sel mati atau sekarat. Proses memakan partikel ini disebut fagositosis.

2. Monosit dan makrofag

Monosit beredar dalam darah dan masuk ke jaringan yang cedera melewati membran kapiler yang menjadi permeabel sebagai akibat dari reaksi peradangan. Setelah beberapa jam berada di jaringan, sel monosit berkembang menjadi makrofag. Makrofag adalah sel penghasil fagosit yang mampu mencerna bakteri dan sisa sel dalam jumlah yang sangat besar.

3. Sel B

Sel B beredar dalam darah berbentuk inaktif dan menjadi aktif setelah terpajan pada molekul spesifik. Sel ini secara genetik terprogram untuk merespons selama perkembangan janin. Bila diaktifkan, sel B akan menjadi sel plasma, sel khusus yang merangsang respon imun untuk melawan molekul yang mengaktifkannya. Sel B menyusun sistem imun humoral yang berarti sel-sel tersebut bersirkulasi dalam darah.

4. Sel T

Sel T menyusun sistem imun selular. Ketika muncul molekul asing, sel T akan aktif dan secara langsung menyerang dan menghancurkan molekul tersebut. Sel T dapat pula melepaskan zat-zat kimia yang mewaspadaan sel B yang akan berhadapan dengan lawan dengan membangkitkan respon humoral. Sel T dapat merangsang atau pada beberapa keadaan, menghambat respons peradangan dengan melepaskan sitokin. Sel T diperlukan untuk mengenali dan

menghancurkan parasit dan virus yang bersembunyi di dalam sel karena sel B tidak mampu menghadapinya.

c. Respon Imun terhadap Sel Tumor

Respon imun yang terlalu kuat berdampak pada perkembangan kanker. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sebagian sitokin yang dilepaskan oleh sel darah putih sebagai respon terhadap infeksi, termasuk $TNF\alpha$, dapat menghambat *apoptosis* sel yang rusak atau yang bermutasi yang menyebabkan terjadinya proliferasi sel abnormal dan kanker. Sitokin pro-inflamasi dapat menstimulasi produksi faktor angiogenesis yang secara normal diperlukan untuk penyembuhan luka atau mengaktifkan kembali spesies oksigen yang akan lebih merusak sel. (Corwin, 2009: 140-142)

2.13 Terapi Gen

Terapi gen merupakan salah satu pendekatan yang baru dalam pengobatan kanker. Terapi gen yaitu pengobatan yang dilakukan dengan cara memasukan atau mentransfer gen ke dalam tubuh pasien dengan tujuan menggantikan gen yang rusak. Berbeda dengan metode pengobatan Immunoterapi yang mengacu pada penggunaan sitokin yaitu Interleukin-2 (IL-2), dalam metode terapi gen, IL-2 dihapuskan dari model Immunoterapi dan digantikan oleh *self-proliferation* yaitu

$$p_1 \frac{E}{E+f}. \text{ (Tsygvinsev, dkk, 2012: 361)}$$

BAB III PEMBAHASAN

2.1 Permasalahan Nyata

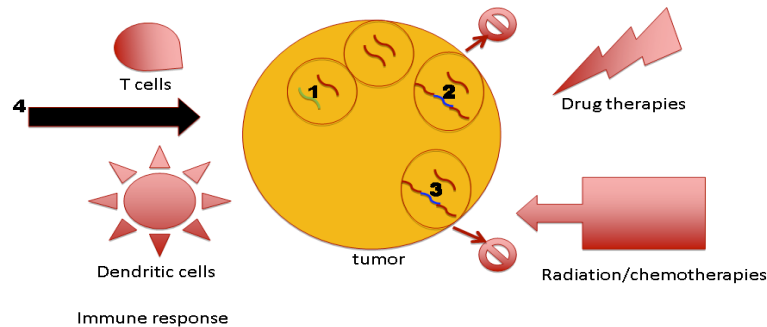
Tumor adalah jaringan baru (*neoplasma*) yang timbul dalam tubuh akibat pengaruh berbagai faktor penyebab dan menyebabkan jaringan setempat pada tingkat gen kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya. Tumor dibagi menjadi dua macam yaitu tumor jinak (*benigh*) dan tumor ganas (*malignant*) yang dapat disebut dengan kanker. Tumor jinak biasanya tidak menyebar ke jaringan lainnya sedangkan tumor ganas atau kanker dapat menginvasi jaringan lain sehingga jaringan menjadi rusak dan dapat menimbulkan kematian. Umumnya pengobatan pada tumor jinak dilakukan dengan cara operasi, sedangkan pengobatan pada tumor ganas tidak mungkin hanya dilakukan dengan operasi karena sel tumor telah menyebar di seluruh bagian tubuh. Pengobatan yang dilakukan hingga saat ini untuk mengatasi tumor ganas yaitu dengan kemoterapi, radiasi, imunoterapi, serta pengobatan dengan cara kombinasi antara satu pengobatan dengan pengobatan lainnya. Selain pengobatan konvensional tersebut, terdapat satu pengobatan yang merupakan pendekatan baru dalam pengobatan tumor ganas atau kanker, yaitu terapi gen.

Terapi gen adalah sebuah teknik inovatif yang melibatkan penyisipan sel ke dalam susunan genetik dari suatu organisme, biasanya untuk menggantikan gen yang rusak (Wraith, 2009). Menurut Teresia (2005), secara umum terapi gen dilakukan dengan cara mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel untuk membuat

sel berfungsi normal. Pada awalnya, terapi gen diciptakan untuk mengobati penyakit keturunan yang terjadi karena mutasi pada suatu gen. Terapi gen kemudian berkembang untuk mengobati penyakit yang terjadi karena mutasi di banyak gen, seperti kanker.

Pada tahun 1983, ilmuwan dari *Baylor College of Medicine* mengusulkan penggunaan terapi gen untuk mengobati penyakit *Lesch-Nyhan*. Sepanjang tahun 1980-an, terapi gen dikembangkan sebagai suatu pendekatan yang menjanjikan untuk pengobatan penyakit tertentu. Salah satu alasan utama ini adalah peningkatan kemampuan para ilmuwan untuk mengidentifikasi kerusakan genetik tertentu yang menyebabkan penyakit. Pada September 1990 di USA, pasien terapi pertama yang menerima pengobatan dengan terapi gen adalah seorang gadis berusia 4 tahun. Sejak saat itu, telah ada berbagai macam tes dan percobaan untuk membangun terapi gen baru yang menargetkan berbagai masalah medis, dari kanker hingga *cytic fibrosis*. Dalam pengobatan terapi gen, terdapat dua metode dalam penyisipan sel, yaitu penyisipan *in-vivo* dan penyisipan *ex-vivo*. Penyisipan *in-vivo* yaitu penyisipan langsung dari vektor ke dalam wilayah yang di targetkan tubuh, sedangkan penyisipan *ex-vivo* yaitu sel-sel yang ditargetkan di dikeluarkan dari tubuh pasien, dipaksa untuk meniru dan di transduksi dengan vektor sebelum dikembalikan ke tubuh pasien (Wraith, 2009). Berikut ini merupakan diagram yang menggambarkan proses pengobatan dengan terapi gen:

Different Types of Gene Therapy



Gambar 8. Proses Pengobatan dengan Terapi Gen

Gambar 8 menjelaskan mengenai proses pengobatan dengan terapi gen.

Proses tersebut dapat dijelaskan sesuai urutan sebagai berikut:

1. Mengganti gen yang hilang atau bermutasi dengan gen yang sehat.
2. Memasukkan gen ke dalam tumor yang bertindak seperti bom bunuh diri setelah diaktifkan oleh obat-obatan.
3. Memasukkan gen yang membuat tumor lebih rentan terhadap pengobatan seperti kemoterapi dan radioterapi.
4. Menambah respon imun terhadap kanker dengan meningkatkan kemampuan sel-sel imun tubuh, seperti sel T dan sel dendritik, untuk melawan sel-sel kanker.

Permasalahan yang dikaji dalam tugas akhir ini adalah dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor karena adanya pengaruh penggunaan terapi gen. Kondisi tersebut dapat dimodelkan dalam bentuk persamaan matematis. Interaksi antara sel efektor dan sel tumor digambarkan sebagai kompetisi antara dua populasi, oleh karena itu interaksi tersebut dibentuk model matematikanya berdasarkan pada sistem mangsa pemangsa (*predator-prey*).

2.2 Pembentukan Model Matematika

Predator prey merupakan model mangsa pemangsa yang digunakan untuk melihat interaksi antar spesies dalam suatu ekosistem. Model *Predator prey* yang paling sederhana yaitu model Lotka-Volterra. Persamaan Lotka-Volterra dikenalkan pertama kali oleh Lotka dan Volterra pada tahun 1920-an. Seiring perkembangan jaman, model Lotka-Volterra dikembangkan untuk menganalisis pendekatan dinamika tumor-imun. Model Lotka-Volterra adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - bxy \\ \frac{dy}{dt} &= -cy + dxy\end{aligned}$$

dengan a, b, c dan d adalah konstanta positif.

x menyatakan populasi mangsa dan y menyatakan populasi pemangsa. Laju pertumbuhan dari masing-masing populasi didefinisikan oleh $\frac{dx}{dt}$ dan $\frac{dy}{dt}$.

Pada persamaan pertama dari model Lotka-Volterra, populasi mangsa meningkat secara eksponensial tanpa adanya pemangsa dengan laju sebesar a . Populasi mangsa akan menurun karena adanya interaksi antara mangsa dan pemangsa dengan laju b . Pada persamaan kedua dari model Lotka-Volterra, populasi pemangsa menurun secara eksponensial tanpa adanya mangsa dengan laju c . Populasi pemangsa akan meningkat karena adanya interaksi antara mangsa dan pemangsa dengan laju d .

Pada tahun 1994, Kuznetsov dkk. mengaplikasikan gagasan Lotka-Volterra untuk model kanker, dimana $E(t)$ menggambarkan sel efektor (sel imun) sebagai

predator dan $T(t)$ adalah sel tumor sebagai *prey*, sistem tersebut yaitu: (Tsygvintsev, dkk, 2012: 358)

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= s + p \frac{ET}{g + T} - mET - dE \\ \frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - nET\end{aligned}\tag{3.1}$$

dengan s, p, g, m, d, a, n, b adalah parameter positif.

Pada persamaan pertama dari Sistem (3.1), populasi sel efektor bertambah karena pertumbuhan sel normal dengan laju sebesar s . Populasi sel efektor berkurang karena kematian alami dari sel efektor dengan laju sebesar d , berkurang karena adanya interaksi dengan sel tumor dengan laju sebesar m . Populasi sel efektor bertambah oleh pertumbuhan Michaelis-Menten dari respon imun terhadap tumor dengan laju sebesar p . Pada persamaan kedua dari Sistem (3.1), populasi sel tumor bertambah dengan laju pertumbuhan logistik yaitu $aT(1 - bT)$, dimana b^{-1} merupakan kapasitas batas untuk sel tumor dan a adalah laju pertumbuhan maksimal. Populasi sel tumor berkurang karena adanya interaksi dengan sel efektor dengan laju sebesar n .

Sistem (3.1) kemudian dikembangkan oleh Kirschner dan Pannetta pada tahun 1998, dengan menambahkan populasi ketiga (konsentrasi), dari molekul efektor yang disebut dengan sitokin (*cytokines*), yang merupakan molekul komunikasi antar sel oleh sistem imun. Pada sistem Kirschner-Pannetta, sel tumor dinotasikan sebagai $T(t)$, sel imun (sel efektor) dinotasikan sebagai $E(t)$ dan molekul efektor dinotasikan sebagai konsentrasi $C(t)$. Sistem Kirschner-Pannetta tersebut yaitu: (Tsygvintsev, dkk, 2012: 359)

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EC}{g_1 + C} + s_1 \\
\frac{dT}{dt} &= r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \\
\frac{dC}{dt} &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} + s_2 - \mu_3 C
\end{aligned} \tag{3.2}$$

dengan $c, \mu_2, \mu_3, p_1, p_2, g_1, s_1, s_2, r_2, a, g_2, g_3$ adalah parameter positif.

Pada persamaan pertama dari Sistem (3.2), populasi sel efektor bertambah karena adanya stimulasi oleh sel tumor sebesar c , dengan c disebut sebagai antigenitas tumor. Populasi sel efektor berkurang karena kematian alami dari sel efektor sebesar μ_2 . Populasi sel efektor bertambah karena efek peningkatan proliferasi dari sitokin IL-2, dan bertambahnya populasi sel efektor karena adanya parameter pengobatan yaitu s_1 . Pada persamaan kedua dari Sistem (3.2), populasi sel tumor meningkat berdasarkan pada laju pertumbuhan logistik dengan laju pertumbuhan sebesar r_2 . Populasi sel tumor berkurang karena adanya interaksi antara sel efektor dan sel tumor dengan parameter pembersihan tumor sebesar a . Pada persamaan ketiga dari Sistem (3.2), populasi sitokin bertambah karena sel efektor memproduksi IL-2 dengan laju proliferasi p_1 , berdasarkan pada kinetik Michaelis-Menten. Populasi sitokin bertambah karena adanya parameter pengobatan s_2 dan berkurang karena parameter *half-life* dari sitokin sebesar μ_3 .

Pembentukan model terapi gen didasarkan pada Sistem (3.2). Untuk menyederhanakan model, persamaan ketiga dari Sistem (3.2) dihilangkan, dan digantikan oleh parameter *self-proliferation*. Untuk mengetahui efek atau pengaruh dari terapi gen (pada Gambar 3), maka parameter yang harus dipenuhi pada model yaitu a, c, s_1 dan r_2 . Antigenitas c akan memberikan sinyal yang kuat

pada sistem imun selama terapi gen berlangsung, parameter pembersihan tumor a akan meningkat kuat setelah terapi gen, parameter s_1 sebagai parameter pengobatan, dan kombinasi antar ketiganya akan mempengaruhi laju pertumbuhan tumor r_2 .

Dengan demikian pada model terapi gen terdapat dua populasi sel yaitu E dan T , dengan E menyatakan populasi sel efektor pada waktu t dan T menyatakan populasi sel tumor pada waktu t , dimana $E \geq 0$ dan $T \geq 0$.

Berikut adalah asumsi-asumsi yang diperlukan untuk mendapatkan model matematikanya:

1. Pertumbuhan sel tumor mengikuti pertumbuhan logistik
2. Kematian alami terjadi pada sel efektor
3. Populasi tidak konstan

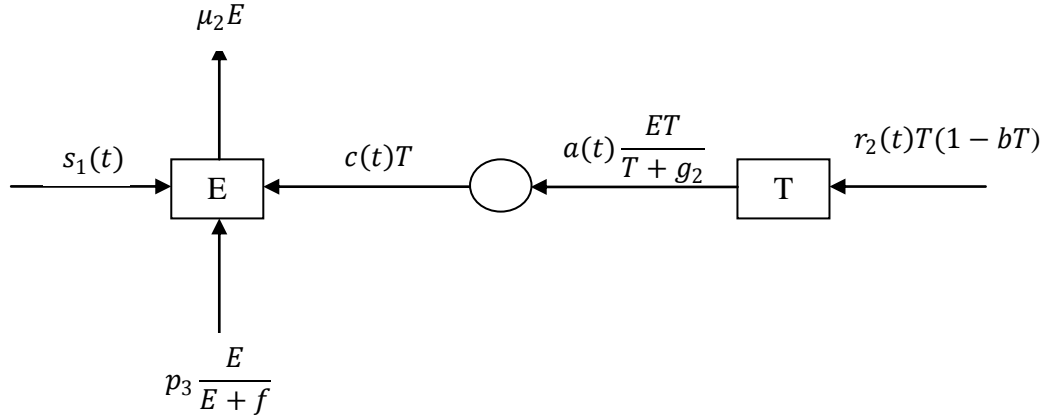
Dalam studi literatur, Tsygvinsev, dkk (2012) mendefinisikan nilai-nilai parameter yang sebagian besar berdasarkan pada penelitian sebelumnya.

Parameter-parameter tersebut adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Nilai Parameter

Parameter	Definisi	Baseline (Satuan)	Rentang
μ_2	Half-life dari sel efektor	0.03 (1/time)	0.03
p_3	Laju proliferasi sel efektor	0.1245 (1/time)	0.1245
f	Half-saturation untuk parameter proliferasi sel efektor	10^{-3} (cells)	$[10^{-5}, 1]$
$s_1(t)$	Parameter pengobatan	1 (cells/time)	$[10^{-2}, 10^2]$
$c(t)$	Antigenitas	0.05 (1/time)	$[10^{-3}, 0.5]$
$r_2(t)$	Laju pertumbuhan tumor	0.18 (1/time)	$[10^{-1}, 2]$
b	Kapasitas sel tumor	10^{-9} (1/cells)	10^{-9}
$a(t)$	Parameter pembersihan kanker	1 (1/cells)	$[10^{-2}, 10^2]$
g_2	Half-saturation untuk pembersihan kanker	10^5 (cells)	10^5

Dari asumsi-asumsi dan definisi yang telah dipaparkan, dapat digambarkan diagram transfer sebagai berikut:



Gambar 9. Diagram Transfer Model Terapi Gen

Selanjutnya berdasarkan diagram transfer pada Gambar 9, akan dibentuk model terapi gen sebagai berikut:

1. Populasi sel efektor
 - a. Populasi sel efektor akan bertambah karena stimulasi dari tumor untuk menghasilkan sel efektor dengan sifat antigenitas terhadap tumor sebesar c yaitu

$$\frac{dE}{dt} = cT. \quad (3.3)$$

- b. Berkurangnya populasi sel efektor karena kematian alami sebesar μ_2 yaitu

$$\frac{dE}{dt} = -\mu_2 E. \quad (3.4)$$

- c. Bertambahnya populasi sel efektor dipengaruhi oleh pertumbuhan sel efektor dengan laju proliferasi sebesar p_3 yaitu

$$\frac{dE}{dt} = p_3 \frac{E}{E + f}. \quad (3.5)$$

- d. Bertambahnya sel efektor karena adanya parameter pengobatan s_1 yaitu

$$\frac{dE}{dt} = s_1. \quad (3.6)$$

Dari Persamaan (3.3) sampai dengan Persamaan (3.6), diperoleh model laju populasi sel efektor terhadap waktu yaitu:

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E + f} + s_1. \quad (3.7)$$

2. Populasi Sel Tumor

- a. Populasi sel tumor akan bertambah dengan adanya asumsi bahwa laju pertumbuhan populasi sel tumor mengikuti laju pertumbuhan logistik dengan laju pertumbuhan sebesar r_2 yaitu

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T(1 - bT). \quad (3.8)$$

- b. Berkurangnya populasi tumor karena parameter pembersihan tumor oleh sel efektor sebesar a , dimana interaksi antara sel efektor digambarkan melalui bentuk kinetik Michaelis-Menten yaitu

$$\frac{dT}{dt} = -a \frac{ET}{T + g_2}. \quad (3.9)$$

Dari Persamaan (3.8) dan (3.9) diperoleh model populasi sel tumor terhadap waktu yaitu:

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T(1 - bT) - a \frac{ET}{T + g_2}. \quad (3.10)$$

Dengan demikian diperoleh model terapi gen berupa sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 \\ \frac{dT}{dt} &= r_2 T(1 - bT) - a \frac{ET}{T+g_2}\end{aligned}\tag{3.11}$$

dengan c, s_1, r_2, a adalah fungsi dalam t , dalam kasus ini diambil fungsi konstan.

Dimana $s_1, a, r_2, g_2, > 0$ dan $0 < \mu_2, p_3, f, b, c \leq 1$.

Selanjutnya akan dibahas mengenai titik ekuilibrium dari sistem (3.11).

3.3 Titik Ekuilibrium

Sistem (3.11) akan mencapai titik ekuilibrium pada $\frac{dE}{dt} = 0$ dan $\frac{dT}{dt} = 0$,

sehingga sistem (3.11) dapat ditulis sebagai berikut:

$$cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 = 0\tag{3.12a}$$

$$r_2 T(1 - bT) - a \frac{ET}{T+g_2} = 0\tag{3.12b}$$

Dari Persamaan (3.12b) menghasilkan

$$\begin{aligned}T \left(r_2(1 - bT) - \frac{aE}{T+g_2} \right) &= 0 \\ T(r_2(1 - bT)(T+g_2) - aE) &= 0 \\ T(-r_2 bT^2 + (1 - bg_2)r_2 T + r_2 g_2 - aE) &= 0\end{aligned}\tag{3.13}$$

dari Persamaan (3.13) diperoleh

$$T_1 = 0.\tag{3.14}$$

atau

$$-r_2 bT^2 + (1 - bg_2)r_2 T + r_2 g_2 - aE = 0.\tag{3.15}$$

Karena Persamaan (3.15) berbentuk persamaan kuadrat maka dengan menggunakan rumus ABC, diperoleh dua solusi yaitu:

$$T_2 = \frac{(1 - bg_2)r_2 - \sqrt{((1 - bg_2)r_2)^2 - 4(aE - r_2g_2)br_2}}{2r_2b} \quad (3.16)$$

dan

$$T_3 = \frac{(1 - bg_2)r_2 + \sqrt{((1 - bg_2)r_2)^2 - 4(aE - r_2g_2)br_2}}{2r_2b} \quad (3.17)$$

Persamaan (3.16) dan Persamaan (3.17) dapat ditulis sebagai berikut:

$$T_2 = \frac{A_1 - \sqrt{B_1}}{2r_2b} \quad (3.18)$$

dan

$$T_3 = \frac{A_1 + \sqrt{B_1}}{2r_2b} \quad (3.19)$$

dengan:

$$A_1 = (1 - bg_2)r_2$$

$$B_1 = ((1 - bg_2)r_2)^2 - 4(aE - r_2g_2)br_2$$

Selanjutnya, substitusi Persamaan (3.14) pada Persamaan (3.12a), maka diperoleh

$$\begin{aligned} -\mu_2 E + p_3 \frac{E}{E + f} + s_1 &= 0 \\ -\mu_2 E(E + f) + p_3 E + s_1(E + f) &= 0 \\ -\mu_2 E^2 + (p_3 + s_1 - \mu_2 f)E + s_1 f &= 0. \end{aligned} \quad (3.20)$$

Karena Persamaan (3.20) berbentuk persamaan kuadrat maka dengan menggunakan rumus ABC, diperoleh dua solusi yaitu:

$$E_1 = \frac{(p_3 + s_1 - \mu_2 f) - \sqrt{(p_3 + s_1 - \mu_2 f)^2 + 4\mu_2 s_1 f}}{2\mu_2} \quad (3.21)$$

dan

$$E_2 = \frac{(p_3 + s_1 - \mu_2 f) + \sqrt{(p_3 + s_1 - \mu_2 f)^2 + 4\mu_2 s_1 f}}{2\mu_2} \quad (3.22)$$

Persamaan (3.21) dan Persamaan (3.22) dapat ditulis sebagai berikut:

$$E_1 = \frac{A_2 - \sqrt{B_2}}{2r_2 b}$$

dan

$$E_2 = \frac{A_2 + \sqrt{B_2}}{2r_2 b}$$

dengan:

$$A_2 = p_3 + s_1 - \mu_2 f$$

$$B_2 = (p_3 + s_1 - \mu_2 f)^2 + 4\mu_2 s_1 f$$

Dengan demikian diperoleh titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, T_1^*)$ dan $P_2(E_2^*, T_1^*)$.

Titik ekuilibrium P_1 ada jika $E_1^* > 0$ dan P_2 ada jika $E_2^* > 0$. Selanjutnya $E_1^* > 0$

dan $E_2^* > 0$ dapat dipenuhi jika memenuhi syarat:

a. Untuk $E_1^* > 0$

$$1) \mu_2 < \frac{p_3 + s_1}{f}$$

$$2) A_2 > \sqrt{B_2}.$$

b. Untuk $E_2^* > 0$

$$\mu_2 < \frac{p_3 + s_1}{f}.$$

Titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ dan $P_2(E_2^*, 0)$ disebut titik ekuilibrium bebas tumor karena pada kondisi ini tidak ada sel tumor dalam darah sehingga tidak terjadi interaksi antara sel efektor dan sel tumor.

Substitusikan Persamaan (3.18) pada Persamaan (3.12a), maka diperoleh

$$\begin{aligned}
 & c \left(\frac{A_1 - \sqrt{B_1}}{2r_2b} \right) - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 = 0 \\
 & c(A_1 - \sqrt{B_1})(E+f) - 2\mu_2 r_2 b E(E+f) + 2p_3 r_2 b E + 2s_1 r_2 b (E+f) = 0 \\
 & (A_1 - \sqrt{B_1})cE + (A_1 - \sqrt{B_1})cf - 2\mu_2 r_2 b E^2 - 2\mu_2 r_2 b f E + 2p_3 r_2 b E + \\
 & 2s_1 r_2 b E + 2s_1 r_2 b f = 0 \\
 & -2\mu_2 r_2 b E^2 + \left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2 b (p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right) E + \left((A_1 - \sqrt{B_1})c + \right. \\
 & \left. 2s_1 r_2 b f \right) = 0.
 \end{aligned} \tag{3.23}$$

Karena Persamaan (3.23) berbentuk persamaan kuadrat, maka dengan menggunakan rumus ABC, diperoleh dua solusi yaitu:

$$E_3 = \frac{(A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2 b (p_3 + s_1 - \mu_2 f) - \sqrt{\left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2 b (p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right)^2 + 8(\mu_2 r_2 b) \left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2s_1 r_2 b f \right)}}{4\mu_2 r_2 b} \tag{3.24}$$

dan

$$E_4 = \frac{(A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2 b (p_3 + s_1 - \mu_2 f) + \sqrt{\left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2 b (p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right)^2 + 8(\mu_2 r_2 b) \left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2s_1 r_2 b f \right)}}{4\mu_2 r_2 b} \tag{3.25}$$

Persamaan (3.24) dan Persamaan (3.25) dapat ditulis sebagai berikut:

$$E_3 = \frac{A_3 - \sqrt{B_3}}{2r_2b}$$

dan

$$E_4 = \frac{A_3 + \sqrt{B_3}}{2r_2b}$$

dengan:

$$A_3 = (A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2b(p_3 + s_1 - \mu_2f)$$

$$B_3 = \left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2r_2b(p_3 + s_1 - \mu_2f) \right)^2 + 8(\mu_2r_2b) \left((A_1 - \sqrt{B_1})c + 2s_1r_2b \right) f$$

dengan demikian diperoleh titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ dan $P_4(E_4^*, T_2^*)$.

Titik ekuilibrium P_3 ada jika $E_3^* > 0$ dan P_4 ada jika $E_4^* > 0$ dan $T_2^* > 0$.

Selanjutnya $E_3^* > 0$, $E_4^* > 0$ dan $T_2^* > 0$ dapat dipenuhi jika memenuhi syarat

a. Untuk $E_3^* > 0$

$$1) \mu_2 < \frac{p_3 + s_1}{f}$$

$$2) A_3 > \sqrt{B_3}$$

b. Untuk $E_4^* > 0$

$$\mu_2 < \frac{p_3 + s_1}{f}$$

c. Untuk $T_2^* > 0$

$$1) b < \frac{1}{g_2}$$

$$2) r_2 > \frac{aE^*}{g_2}$$

$$3) A_1 > \sqrt{B_1}$$

Substitusikan Persamaan (3.19) pada Persamaan (3.12a), maka diperoleh

$$c \left(\frac{A_1 + \sqrt{B_1}}{2r_2b} \right) - \mu_2E + p_3 \frac{E}{E + f} + s_1 = 0$$

$$c(A_1 + \sqrt{B_1})(E + f) - 2\mu_2r_2bE(E + f) + 2p_3r_2bE + 2s_1r_2b(E + f) = 0$$

$$(A_1 + \sqrt{B_1})cE + (A_1 + \sqrt{B_1})cf - 2\mu_2r_2bE^2 - 2\mu_2r_2bfE + 2p_3r_2bE +$$

$$2s_1r_2bE + 2s_1fr_2b = 0$$

$$-2\mu_2 r_2 b E^2 + \left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right) E + \left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2s_1 r_2 b \right) f = 0. \quad (3.26)$$

Karena Persamaan (3.26) berbentuk persamaan kuadrat, maka dengan menggunakan rumus ABC, diperoleh dua solusi yaitu:

$$E_5 = \frac{(A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f) - \sqrt{\left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right)^2 + 8(\mu_2 r_2 b) \left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2s_1 r_2 b \right) f}}{4\mu_2 r_2 b} \quad (3.27)$$

dan

$$E_6 = \frac{(A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f) + \sqrt{\left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right)^2 + 8(\mu_2 r_2 b) \left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2s_1 r_2 b \right) f}}{4\mu_2 r_2 b} \quad (3.28)$$

Persamaan (3.27) dan Persamaan (3.28) dapat ditulis sebagai berikut:

$$E_5 = \frac{A_4 - \sqrt{B_4}}{2r_2 b}$$

dan

$$E_6 = \frac{A_4 + \sqrt{B_4}}{2r_2 b}$$

dengan:

$$A_4 = (A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f)$$

$$B_4 = \left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2r_2 b(p_3 + s_1 - \mu_2 f) \right)^2 + 8(\mu_2 r_2 b) \left((A_1 + \sqrt{B_1})c + 2s_1 r_2 b \right) f$$

dengan demikian diperoleh titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ dan $P_6(E_6^*, T_3^*)$.

Titik ekuilibrium P_5 ada jika $E_5^* > 0$ dan P_6 ada jika $E_6^* > 0$ dan $T_3^* > 0$.

Selanjutnya $E_5^* > 0$, $E_6^* > 0$ dan $T_3^* > 0$ dapat dipenuhi jika memenuhi syarat

a. Untuk $E_5^* > 0$

$$1) \mu_2 < \frac{p_3 + s_1}{f}$$

$$2) A_3 > \sqrt{B_3}$$

b. Untuk $E_6^* > 0$

$$\mu_2 < \frac{p_3 + s_1}{f}$$

c. Untuk $T_3^* > 0$

$$1) b < \frac{1}{g_2}$$

$$2) r_2 > \frac{aE^*}{g_2}$$

Titik P_3, P_4, P_5 dan P_6 disebut sebagai titik ekuilibrium terinfeksi tumor karena pada kondisi ini jumlah sel tumor berada dalam kondisi tetap.

Dengan demikian diperoleh enam titik ekuilibrium yaitu:

$$P_1(E_1^*, T_1^*), P_2(E_2^*, T_1^*), P_3(E_3^*, T_2^*), P_4(E_4^*, T_2^*), P_5(E_5^*, T_3^*) \text{ dan } P_6(E_6^*, T_3^*),$$

dengan $T_1^*, T_2^*, T_3^*, E_1^*, E_2^*, E_3^*, E_4^*, E_5^*$ dan E_6^* seperti pada persamaan (3.14), (3.16), (3.17), (3.21), (3.22), (3.24), (3.25), (3.27) dan (3.28).

Selanjutnya akan dianalisis kestabilan titik ekuilibrium dari sistem.

3.4 Kestabilan Titik Ekuilibrium

Sistem (3.11) akan dilinearisasi menggunakan matriks Jacobian sebagai berikut,

Misalkan

$$F_1 = cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E + f} + s_1$$

$$F_2 = r_2 T (1 - bT) - a \frac{ET}{T + g_2}$$

Matriks Jacobian:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial E} & \frac{\partial F_1}{\partial T} \\ \frac{\partial F_2}{\partial E} & \frac{\partial F_2}{\partial T} \end{bmatrix}$$

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial \left(cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 \right)}{\partial E} & \frac{\partial \left(cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 \right)}{\partial T} \\ \frac{\partial \left(r_2 T(1-bT) - a \frac{ET}{T+g_2} \right)}{\partial E} & \frac{\partial \left(r_2 T(1-bT) - a \frac{ET}{T+g_2} \right)}{\partial T} \end{bmatrix}$$

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E+f)^2} & c \\ -\frac{aT}{T+g_2} & (1-2bT)r_2 - \frac{ag_2 E}{(T+g_2)^2} \end{bmatrix} \quad (3.29)$$

3.4.1 Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium Bebas Tumor

1. Untuk titik ekuilibrium bebas tumor $P_1(E_1^*, T_1^*) = P_1(E_1^*, 0)$, substitusi $P_1(E_1^*, 0)$ ke dalam (3.29) diperoleh matriks jacobian bebas tumor:

$$J_{P_1} = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E_1^* + f)^2} & c \\ 0 & r_2 - \frac{aE_1^*}{g_2} \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

Persamaan karakteristik dari (3.30) yaitu $|J_{P_1} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah

$$\lambda^2 - \left(\frac{p_3 f}{(E_1^* + f)^2} - \mu_2 + r_2 - \frac{aE_1^*}{g_2} \right) \lambda + \left(\frac{p_3 f}{(E_1^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left(r_2 - \frac{aE_1^*}{g_2} \right) = 0 \quad (3.31)$$

Persamaan (3.31) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\lambda^2 - x_1 \lambda + y_1 = 0 \quad (3.32)$$

dengan:

$$x_1 = \frac{p_3 f}{(E_1^* + f)^2} - \mu_2 + r_2 - \frac{aE_1^*}{g_2}$$

$$y_1 = \left(\frac{p_3 f}{(E_1^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left(r_2 - \frac{aE_1^*}{g_2} \right)$$

Diperoleh nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_1 \pm \sqrt{x_1^2 - 4y_1}}{2}$$

y_1 adalah determinan dari matriks J_{P_1} dan x_1 adalah *trace* dari matriks J_{P_1} . Berdasarkan Teorema 2.2, bahwa:

- (i) Jika $y_1 > 0$ dan $x_1^2 - 4y_1 \geq 0$ maka titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa node, dan jika $x_1 < 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ stabil asimtotik. Jika $x_1 > 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ tidak stabil.
- (ii) Jika $y_1 > 0$, $x_1^2 - 4y_1 < 0$ dan $x_1 \neq 0$ maka titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa fokus, dan jika $x_1 < 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ stabil asimtotik. Jika $x_1 > 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ tidak stabil.

Bukti:

Perhatikan bahwa nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_1 \pm \sqrt{x_1^2 - 4y_1}}{2}.$$

- (i) Diketahui bahwa $y_1 > 0$, $x_1^2 - 4y_1 \geq 0$ dan $x_1 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real negatif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa

node dan stabil asimtotik, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ memiliki jenis titik *sink* node.

Sementara itu, jika $x_1 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ memiliki jenis titik *source* node.

- (ii) Diketahui bahwa $y_1 > 0$, $x_1^2 - 4y_1 < 0$ dan $x_1 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya negatif, sehingga berdasarkan Kasus III titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa fokus. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa fokus dan stabil asimtotik sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ memiliki jenis titik fokus *sink*.

Sementara itu, jika $x_1 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_1(E_1^*, 0)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan

Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_1(E_1^*, 0)$ memiliki jenis titik fokus *source*.

2. Untuk titik ekuilibrium bebas tumor $P_2(E_2^*, T_1^*) = P_2(E_2^*, 0)$, substitusi $P_2(E_2^*, 0)$ ke dalam (3.29) diperoleh matriks jacobian bebas tumor:

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E_2^* + f)^2} & c \\ 0 & r_2 - \frac{aE_2^*}{g_2} \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

Persamaan karakteristik dari (3.33) yaitu $|J_{P_2} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah

$$\lambda^2 - \left(\frac{p_3 f}{(E_2^* + f)^2} - \mu_2 + r_2 - \frac{aE_2^*}{g_2} \right) \lambda + \left(\frac{p_3 f}{(E_2^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left(r_2 - \frac{aE_2^*}{g_2} \right) = 0 \quad (3.34)$$

Persamaan (3.34) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\lambda^2 - x_2 \lambda + y_2 = 0 \quad (3.35)$$

dengan:

$$x_2 = \frac{p_3 f}{(E_2^* + f)^2} - \mu_2 + r_2 - \frac{aE_2^*}{g_2}$$

$$y_2 = \left(\frac{p_3 f}{(E_2^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left(r_2 - \frac{aE_2^*}{g_2} \right)$$

Diperoleh nilai eigen dari Persamaan (3.35) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_2 \pm \sqrt{x_2^2 - 4y_2}}{2}$$

y_2 adalah determinan dari matriks J_{P_2} dan x_2 adalah *trace* dari matriks J_{P_2} . Berdasarkan Teorema 2.2, bahwa:

- (i) Jika $y_2 > 0$ dan $x_2^2 - 4y_2 \geq 0$ maka titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node, dan jika $x_2 < 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik. Jika $x_2 > 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ tidak stabil.
- (ii) Jika $y_2 > 0$, $x_2^2 - 4y_2 < 0$ dan $x_2 \neq 0$ maka titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa fokus, dan jika $x_2 < 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik. Jika $x_2 > 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ tidak stabil.

Bukti:

Perhatikan bahwa nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_2 \pm \sqrt{x_2^2 - 4y_2}}{2}$$

- (i) Diketahui bahwa $y_2 > 0$, $x_2^2 - 4y_2 \geq 0$ dan $x_2 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real negatif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node dan stabil asimtotik, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki jenis titik *sink* node.

Sementara itu, jika $x_2 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node dan tidak

stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki jenis titik *source* node.

- (ii) Diketahui bahwa $y_2 > 0$, $x_2^2 - 4y_2 < 0$ dan $x_2 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya negatif, sehingga berdasarkan Kasus III titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa fokus. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa fokus dan stabil asimtotik sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki jenis titik fokus *sink*.

Sementara itu, jika $x_2 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_2(E_2^*, 0)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki jenis titik fokus *source*.

3.4.2 Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium Terinfeksi Tumor

1. Untuk titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_3(E_3^*, T_2^*)$, substitusi $P_3(E_3^*, T_2^*)$ ke dalam (3.29) diperoleh matriks jacobian terinfeksi tumor:

$$J_{P_3} = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E_3^* + f)^2} & c \\ -\frac{a T_2^*}{T_2^* + g_2} & (1 - 2b T_2^*) r_2 - \frac{a g_2 E_3^*}{(T_2^* + g_2)^2} \end{bmatrix} \quad (3.36)$$

Persamaan karakteristik dari (3.36) yaitu $|J_{P_3} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah

$$\lambda^2 - \left(\frac{p_3 f}{(E_3^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_2^*) r_2 - \frac{a g_2 E_3^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right) \lambda + \left(\frac{p_3 f}{(E_3^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left((1 - 2b T_2^*) r_2 - \frac{a g_2 E_3^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right) + \frac{c a T_2^*}{T_2^* + g_2} = 0 \quad (3.37)$$

Persamaan (3.37) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\lambda^2 - x_3 \lambda + y_3 = 0 \quad (3.38)$$

dengan:

$$x_3 = \left(\frac{p_3 f}{(E_3^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_2^*) r_2 - \frac{a g_2 E_3^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right)$$

$$y_3 = \left(\frac{p_3 f}{(E_3^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left((1 - 2b T_2^*) r_2 - \frac{a g_2 E_3^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right) + \frac{c a T_2^*}{T_2^* + g_2}$$

Diperoleh nilai eigen dari Persamaan (3.38) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_3 \pm \sqrt{x_3^2 - 4y_3}}{2}$$

y_3 adalah determinan dari matriks J_{P_3} dan x_3 adalah *trace* dari matriks J_{P_3} . Berdasarkan Teorema 2.2, bahwa:

- (i) Jika $y_3 > 0$ dan $x_3^2 - 4y_3 \geq 0$ maka titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node, dan jika $x_3 < 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_3 > 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ tidak stabil.

- (ii) Jika $y_3 > 0$, $x_3^2 - 4y_3 < 0$ dan $x_3 \neq 0$ maka titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa fokus, dan jika $x_3 < 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_3 > 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ tidak stabil.

Bukti:

Perhatikan bahwa nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_3 \pm \sqrt{x_3^2 - 4y_3}}{2}$$

- (i) Diketahui bahwa $y_3 > 0$, $x_3^2 - 4y_3 \geq 0$ dan $x_3 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real negatif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node dan stabil asimtotik, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik *sink node*.

Sementara itu, jika $x_3 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik *source node*.

- (ii) Diketahui bahwa $y_3 > 0$, $x_3^2 - 4y_3 < 0$ dan $x_3 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya

negatif, sehingga berdasarkan Kasus III titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa fokus. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa fokus dan stabil asimtotik sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik fokus *sink*.

Sementara itu, jika $x_3 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_3(E_3^*, T_2^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_3(E_3^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik fokus *source*.

2. Untuk titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_4(E_4^*, T_2^*)$, substitusi $P_4(E_4^*, T_2^*)$ ke dalam (3.29) diperoleh matriks jacobian terinfeksi tumor:

$$J_{P_4} = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E_4^* + f)^2} & c \\ -\frac{a T_2^*}{T_2^* + g_2} & (1 - 2b T_2^*) r_2 - \frac{a g_2 E_4^*}{(T_2^* + g_2)^2} \end{bmatrix} \quad (3.39)$$

Persamaan karakteristik dari (3.39) yaitu $|J_{P_3} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah

$$\lambda^2 - \left(\frac{p_3 f}{(E_4^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2bT_2^*)r_2 - \frac{ag_2 E_4^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right) \lambda + \left(\frac{p_3 f}{(E_4^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2bT_2^*)r_2 - \frac{ag_2 E_4^*}{(T_2^* + g_2)^2} + \frac{caT_2^*}{T_2^* + g_2} \right) = 0$$

(3.40)

Persamaan (3.40) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\lambda^2 - x_4 \lambda + y_4 = 0 \quad (3.41)$$

dengan:

$$x_4 = \left(\frac{p_3 f}{(E_4^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2bT_2^*)r_2 - \frac{ag_2 E_4^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right)$$

$$y_4 = \left(\frac{p_3 f}{(E_4^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left((1 - 2bT_2^*)r_2 - \frac{ag_2 E_4^*}{(T_2^* + g_2)^2} \right) + \frac{caT_2^*}{T_2^* + g_2}$$

Diperoleh nilai eigen dari Persamaan (3.41) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_4 \pm \sqrt{x_4^2 - 4y_4}}{2}$$

y_4 adalah determinan dari matriks J_{P_4} dan x_4 adalah *trace* dari matriks J_{P_4} . Berdasarkan Teorema 2.2, bahwa:

- (i) Jika $y_4 > 0$ dan $x_4^2 - 4y_4 \geq 0$ maka titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node, dan jika $x_4 < 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_4 > 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ tidak stabil.
- (ii) Jika $y_4 > 0$, $x_4^2 - 4y_4 < 0$ dan $x_4 \neq 0$ maka titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa fokus, dan jika $x_4 < 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_4 > 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ tidak stabil.

Bukti:

Perhatikan bahwa nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_4 \pm \sqrt{x_4^2 - 4y_4}}{2}$$

- (i) Diketahui bahwa $y_4 > 0$, $x_4^2 - 4y_4 \geq 0$ dan $x_4 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real negatif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node dan stabil asimtotik, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik *sink node*.

Sementara itu, jika $x_4 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik *source node*.

- (ii) Diketahui bahwa $y_4 > 0$, $x_4^2 - 4y_4 < 0$ dan $x_4 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya negatif, sehingga berdasarkan Kasus III titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa fokus. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa fokus dan stabil asimtotik sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik fokus *sink*.

Sementara itu, jika $x_4 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_4(E_4^*, T_2^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_4(E_4^*, T_2^*)$ memiliki jenis titik fokus *source*.

3. Untuk titik ekuilibrium terinfeksi $P_5(E_5^*, T_3^*)$, substitusi $P_5(E_5^*, T_3^*)$ ke dalam (3.29) diperoleh matriks jacobian terinfeksi:

$$J_{P_5} = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E_5^* + f)^2} & c \\ -\frac{a T_3^*}{T_3^* + g_2} & (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_5^*}{(T_3^* + g_2)^2} \end{bmatrix} \quad (3.42)$$

Persamaan karakteristik dari (3.42) yaitu $|J_{P_5} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah

$$\lambda^2 - \left(\frac{p_3 f}{(E_5^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_5^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right) \lambda + \left(\frac{p_3 f}{(E_5^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_5^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right) \left(-\frac{a T_3^*}{T_3^* + g_2} \right) = 0 \quad (3.43)$$

Persamaan (3.43) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\lambda^2 - x_5 \lambda + y_5 = 0 \quad (3.44)$$

dengan:

$$x_5 = \left(\frac{p_3 f}{(E_5^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_5^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right)$$

$$y_5 = \left(\frac{p_3 f}{(E_5^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left((1 - 2bT_3^*)r_2 - \frac{a g_2 E_5^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right) + \frac{caT_3^*}{T_3^* + g_2}$$

Diperoleh nilai eigen dari Persamaan (3.44) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_5 \pm \sqrt{x_5^2 - 4y_5}}{2}$$

y_5 adalah determinan dari matriks J_{P_5} dan x_5 adalah *trace* dari matriks J_{P_5} . Berdasarkan Teorema 2.2, bahwa:

- (i) Jika $y_5 > 0$ dan $x_5^2 - 4y_5 \geq 0$ maka titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node, dan jika $x_5 < 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_5 > 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ tidak stabil.
- (ii) Jika $y_5 > 0$, $x_5^2 - 4y_5 < 0$ dan $x_5 \neq 0$ maka titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa fokus, dan jika $x_5 < 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_5 > 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ tidak stabil.

Bukti:

Perhatikan bahwa nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_5 \pm \sqrt{x_5^2 - 4y_5}}{2}$$

- (i) Diketahui bahwa $y_5 > 0$, $x_5^2 - 4y_5 \geq 0$ dan $x_5 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real negatif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node dan stabil asimtotik, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik *sink node*.

Sementara itu, jika $x_5 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik *source* node.

- (ii) Diketahui bahwa $y_5 > 0$, $x_5^2 - 4y_5 < 0$ dan $x_5 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya negatif, sehingga berdasarkan Kasus III titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa fokus. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa fokus dan stabil asimtotik sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik fokus *sink*.

Sementara itu, jika $x_5 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_5(E_5^*, T_3^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_5(E_5^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik fokus *source*.

4. Untuk titik ekuilibrium terinfeksi $P_6(E_6^*, T_3^*)$, substitusi $P_6(E_6^*, T_3^*)$ ke dalam (3.29) diperoleh matriks jacobian terinfeksi:

$$J_{P_6} = \begin{bmatrix} -\mu_2 + \frac{p_3 f}{(E_6^* + f)^2} & c \\ -\frac{a T_3^*}{T_3^* + g_2} & (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_6^*}{(T_3^* + g_2)^2} \end{bmatrix} \quad (3.45)$$

Persamaan karakteristik dari (3.45) yaitu $|J_{P_6} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah

$$\lambda^2 - \left(\frac{p_3 f}{(E_6^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_6^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right) \lambda + \left(\frac{p_3 f}{(E_6^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left((1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_6^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right) + \frac{c a T_3^*}{T_3^* + g_2} = 0 \quad (3.46)$$

Persamaan (3.46) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\lambda^2 - x_6 \lambda + y_6 = 0 \quad (3.47)$$

dengan:

$$x_6 = \left(\frac{p_3 f}{(E_6^* + f)^2} - \mu_2 + (1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_6^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right)$$

$$y_6 = \left(\frac{p_3 f}{(E_6^* + f)^2} - \mu_2 \right) \left((1 - 2b T_3^*) r_2 - \frac{a g_2 E_6^*}{(T_3^* + g_2)^2} \right) + \frac{c a T_3^*}{T_3^* + g_2}$$

Diperoleh nilai eigen dari Persamaan (3.47) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_6 \pm \sqrt{x_6^2 - 4y_6}}{2}$$

y_6 adalah determinan dari matriks J_{P_6} dan x_6 adalah *trace* dari matriks J_{P_6} . Berdasarkan Teorema 2.2, bahwa:

- (i) Jika $y_6 > 0$ dan $x_6^2 - 4y_6 \geq 0$ maka titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node, dan jika $x_6 < 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_6 > 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ tidak stabil.
- (ii) Jika $y_6 > 0$, $x_6^2 - 4y_6 < 0$ dan $x_6 \neq 0$ maka titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa fokus, dan jika $x_6 < 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Jika $x_6 > 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ tidak stabil.

Bukti:

Perhatikan bahwa nilai eigen dari Persamaan (3.32) yaitu

$$\lambda_{1,2} = \frac{x_6 \pm \sqrt{x_6^2 - 4y_6}}{2}$$

- (i) Diketahui bahwa $y_6 > 0$, $x_6^2 - 4y_6 \geq 0$ dan $x_6 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real negatif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node dan stabil asimtotik, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik *sink node*.

Sementara itu, jika $x_6 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa bilangan real positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node dan tidak

stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik *source node*.

- (ii) Diketahui bahwa $y_6 > 0$, $x_6^2 - 4y_6 < 0$ dan $x_6 < 0$, maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya negatif, sehingga berdasarkan Kasus III titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa fokus. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) \leq 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ stabil asimtotik. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa fokus dan stabil asimtotik sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik fokus *sink*.

Sementara itu, jika $x_6 > 0$ maka nilai eigen $\lambda_{1,2}$ berupa konjugat kompleks dengan bagian realnya positif, sehingga berdasarkan Kasus II, titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node. Berdasarkan Teorema 2.1 bahwa jika $\Re(\lambda_{1,2}) > 0$ maka $P_6(E_6^*, T_3^*)$ tidak stabil. Dengan demikian titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ berupa node dan tidak stabil, sehingga berdasarkan Definisi 2.12 titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ memiliki jenis titik fokus *source*.

3.5 Kestabilan Global Titik Ekuilibrium Bebas Tumor

Kondisi kestabilan global dari titik ekuilibrium bebas tumor ($T = 0$) diselidiki dari persamaan kedua pada (3.11) yaitu

$$\frac{dT}{dt} = r_2(t)T(1 - bT) - a(t)\frac{e(t)T}{T + g_2} \quad (3.48)$$

dengan $r_2(t)$, $a(t)$ dan $e(t) = E(t)$ adalah sebarang fungsi positif.

Solusi dari Persamaan (3.48) harus memenuhi kondisi $T(t) \in [0, b^{-1}]$.

Kestabilan global asimtotik dari titik ekuilibrium bebas tumor akan ditunjukkan dengan menurunkan kondisi dari fungsi $r_2(t)$, $a(t)$ dan $e(t)$.

Teorema (3.1)

Misal salah satu dari kedua kondisi berikut memenuhi

Kondisi 1: Terdapat $t_0 > 0$ dan $\varepsilon > 0$ sehingga

$$\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} > g_2 + \frac{(1 - bg_2)^2}{4b} + \frac{\varepsilon}{r_2(t)}, \quad \forall t \geq t_0 \quad (3.49)$$

atau

Kondisi 2: $g_2 > b^{-1}$ dan terdapat $t_0 > 0$ dan $\varepsilon > 0$ sehingga

$$\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} > g_2 + \frac{\varepsilon}{r_2(t)}, \quad \forall t \geq t_0 \quad (3.50)$$

maka setiap solusi dari (3.48) memenuhi $\lim_{t \rightarrow +\infty} T(t) = 0$ yang konvergen eksponensial.

Bukti:

(i) **Bukti untuk kondisi 1**

Perhatikan Persamaan (3.48),

$$\frac{dT}{dt} = r_2(t)T(1 - bT) - a(t)\frac{e(t)T}{T + g_2}$$

$$(T + g_2) \frac{dT}{dt} = r_2(t)T(1 - bT)(T + g_2) - a(t)e(t)T$$

$$(T + g_2) \frac{dT}{dt} = r_2(t)T(-bT^2 + (1 - bg_2)T + g_2) - a(t)e(t)T$$

$$\frac{(T + g_2)}{r_2(t)} \frac{dT}{dt} = -bT^2 + (1 - bg_2)T + g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)}T$$

$$\frac{dT}{dt} = \frac{r_2(t)T}{(T + g_2)} \left(-bT^2 + (1 - bg_2)T + g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} \right)$$

dengan demikian Persamaan (3.48) dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut

$$\frac{dT}{dt} = \frac{r_2(t)T}{(T + g_2)} V(T) \quad (3.51)$$

dimana $V(T)$ adalah polinomial kuadrat yaitu

$$V(T) = -bT^2 + (1 - bg_2)T + g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} \quad (3.52)$$

Diskriminan dari $V(T)$ yaitu

$$D = (1 - bg_2)^2 + 4b \left(g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} \right). \quad (3.53)$$

Pandang kondisi 1, Persamaan (3.53) dapat ditulis dalam bentuk,

$$\begin{aligned} \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} &> g_2 + \frac{(1 - bg_2)^2}{4b} + \frac{\varepsilon}{r_2(t)} \\ \frac{4ba(t)e(t)}{r_2(t)} &> 4bg_2 + (1 - bg_2)^2 + \frac{4b\varepsilon}{r_2(t)} \\ 4b \left(\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} - g_2 \right) &> (1 - bg_2)^2 + \frac{4b\varepsilon}{r_2(t)} \\ (1 - bg_2)^2 - 4b \left(\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} - g_2 \right) &< -\frac{4b\varepsilon}{r_2(t)} \\ (1 - bg_2)^2 + 4b \left(g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} \right) &< -\frac{4b\varepsilon}{r_2(t)} \end{aligned} \quad (3.54)$$

dapat dilihat bahwa ruas kiri dari Pertidaksamaan (3.54) merupakan diskriminan $V(T)$, sehingga Pertidaksamaan (3.53) dapat ditulis dalam bentuk

$$D < -\frac{4b\varepsilon}{r_2(t)} \quad (3.55)$$

Hal ini menunjukkan bahwa kondisi 1 ekuivalen dengan Pertidaksamaan (3.55). Selanjutnya dari Pertidaksamaan (3.55) dapat dituliskan sebagai berikut

$$r_2(t) \frac{D}{4b} < -\varepsilon$$

karena koefisien T^2 dari $V(T)$ adalah bilangan negatif yaitu $-b < 0$, maka $\frac{D}{4b}$ merupakan nilai maksimum dari $V(T)$, oleh karena itu diperoleh

$$r_2(t)V(T) < -\varepsilon. \quad \forall T \quad (3.56)$$

Persamaan (3.51) dapat dituliskan dalam bentuk:

$$\frac{dT}{dt} = -\delta_T(t)T \quad (3.57)$$

untuk setiap solusi tetap $T(t)$, dimana $\delta_T(t) = -\frac{r_2(t)V(T)}{T+g_2}$.

Karena $T(t)$ terbatas atas oleh b^{-1} dan karena berlaku Pertidaksamaan (3.56), maka dipenuhi $\delta_T(t) > \delta_0 > 0$. Dengan demikian, terbukti bahwa $T(t)$ menyatakan fungsi eksponensial yang konvergen menuju 0 untuk $t \rightarrow \infty$.

(ii) Bukti untuk kondisi 2

Diasumsikan bahwa Persamaan (3.52) mempunyai dua akar real A dan B , dengan $A < B$. Polinomial kuadrat $V(T)$ memiliki titik ekstrim pada bagian absisnya yaitu $C = \frac{(1-bg_2)}{2b} < b^{-1}$. Juga berlaku $V(b^{-1}) = -\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} < 0$.

Kedua akar dari $V(T)$ akan bernilai negatif, yaitu $A < 0$ dan $B < 0$ jika dan hanya jika $C < 0$ dan $V(0) < 0$. Selanjutnya diasumsikan bahwa

$$r_2(t)V(0) < -\varepsilon, \quad \varepsilon > 0 \quad (3.58)$$

sehingga kondisi 2 ekuivalen dengan Pertidaksamaan (3.58), yaitu

$$r_2(t)V(0) < -\varepsilon$$

$$r_2(t) \left(g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} \right) < -\varepsilon$$

$$g_2 - \frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} < \frac{-\varepsilon}{r_2(t)}$$

$$\frac{a(t)e(t)}{r_2(t)} > g_2 + \frac{\varepsilon}{r_2(t)}.$$

Karena $T(t)$ terbatas atas oleh b^{-1} dan karena memenuhi Pertidaksamaan (3.58) dan Pertidaksamaan (3.57), maka dipenuhi $\delta_T(t) > \delta_0 > 0$. Dengan demikian, terbukti bahwa $T(t)$ merupakan fungsi eksponensial yang konvergen menuju 0 untuk $t \rightarrow \infty$.

Berdasarkan Teorema 3.1, kedua kondisi dapat terpenuhi, yaitu $T(t)$ merupakan fungsi eksponensial yang konvergen menuju 0 untuk $t \rightarrow \infty$. Hal ini berarti bahwa sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu t .

3.6 Simulasi Numerik

Diberikan tiga simulasi untuk melihat dinamika sel efektor dan sel tumor, yakni simulasi pertama menggunakan parameter *baseline*, simulasi kedua dan simulasi ketiga menggunakan parameter dengan nilai yang berbeda. Pada simulasi kedua dan simulasi ketiga, parameter s_1, c, r_2 dan a diubah untuk melihat dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor, sedangkan untuk parameter yang lain konstan pada nilai parameter *baseline*. Nilai awal yang digunakan dalam ketiga simulasi adalah $E(0) = T(0) = 10^3$.

Berikut ini adalah nilai-nilai parameter yang akan digunakan dalam simulasi numerik, yang tertera dari Tabel 4.

Tabel 2. Nilai Parameter yang Digunakan dalam Simulasi Numerik
(Tsygvintsev dkk, 2012)

Simulasi	Parameter								
	μ_2	p_3	f	s_1	c	r_2	b	a	g_2
1	0.03	0.1245	10^{-3}	1	0.05	0.18	10^{-9}	1	10^5
2	0.03	0.1245	10^{-3}	764.5072	0.3710	0.0023	10^{-9}	38.004	10^5
3	0.03	0.1245	10^{-3}	100	0.05	0.0523	10^{-9}	2	10^5

3.6.1 Simulasi 1

- a. Titik ekuilibrium bebas tumor $P_1(E_1^*, T_1^*) = P_1(E_1^*, 0)$

Nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_1^* , maka diperoleh nilai $E_1^* = -0.0008892867529$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_1(-0.0008892867529, 0)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_1 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_1 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium

merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

- b. Titik ekuilibrium bebas tumor $P_2(E_2^*, T_1^*) = P_2(E_2^*, 0)$

Nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_2^* , maka diperoleh nilai $E_2^* = 37.48322262 \approx 38$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_2(38, 0)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_2 terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_2 ada. Dengan demikian dapat dilakukan analisis kestabilan pada titik ekuilibrium P_2 . Substitusikan nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 ke dalam (3.33), diperoleh matriks jacobian dari titik ekuilibrium P_2 yaitu

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -0.02999991140 & 0.05 \\ 0 & 0.1796251678 \end{bmatrix} \quad (3.59)$$

Persamaan karakteristik dari (3.59) yaitu $|J_{P_2} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah:

$$\lambda^2 - 0.1496252564\lambda - 0.005388739119 \quad (3.60)$$

Dari persamaan (3.60) diperoleh nilai eigen yaitu

$$\lambda_1 = -0.02999991140 \text{ dan } \lambda_2 = 0.1796251678$$

Nilai eigen tersebut memenuhi kondisi $\lambda_1 > 0 > \lambda_2$, sehingga berdasarkan Teorema 2.1 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ tidak stabil dan berdasarkan Teorema 2.2 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki tipe titik *saddle*.

c. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_3(E_3^*, T_2^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_3^* dan T_3^* , diperoleh nilai $E_3^* = -1.376561887 \times 10^{10}$ dan $T_3^* = -8.259371342 \times 10^9$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_3(-1.376561887 \times 10^{10}, -8.259371342 \times 10^9)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_3 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_3 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

d. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_4(E_4^*, T_2^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_4^* dan T_2^* , diperoleh nilai $E_4^* = -0.001000024906$ dan $T_2^* = -1.000000056 \times 10^5$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_4(-0.001000024906, -1.000000056 \times 10^5)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_4 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_4 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

e. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_5(E_5^*, T_3^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_5^* dan T_3^* , diperoleh nilai $E_5^* = -0.0009999999975$ dan $T_3^* = 1.000000000 \times 10^9$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_5(-0.0009999999975, 1.000000000 \times 10^9)$. Berdasarkan nilai

parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_5 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_5 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

f. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_6(E_6^*, T_3^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_6^* dan T_3^* diperoleh nilai $E_6^* = 20174.56059 \approx 20175$ dan $T_3^* = 12082.24635 \approx 12083$ sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_6(20175, 12083)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_6 terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_6 ada. Dengan demikian dapat dilakukan analisis kestabilan pada titik ekuilibrium P_6 . Substitusikan nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4 ke dalam Persamaan (3.45), diperoleh matriks jacobian dari titik ekuilibrium P_6 yaitu

$$J_{P_6} = \begin{bmatrix} -0.0300000000 & 0.05 \\ -0.1077980388 & 0.01940123775 \end{bmatrix} \quad (3.61)$$

Persamaan karakteristik dari (3.61) yaitu $|J_{P_6} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah:

$$\lambda^2 + 0.01059876225\lambda + 0.004807864808 = 0 \quad (3.62)$$

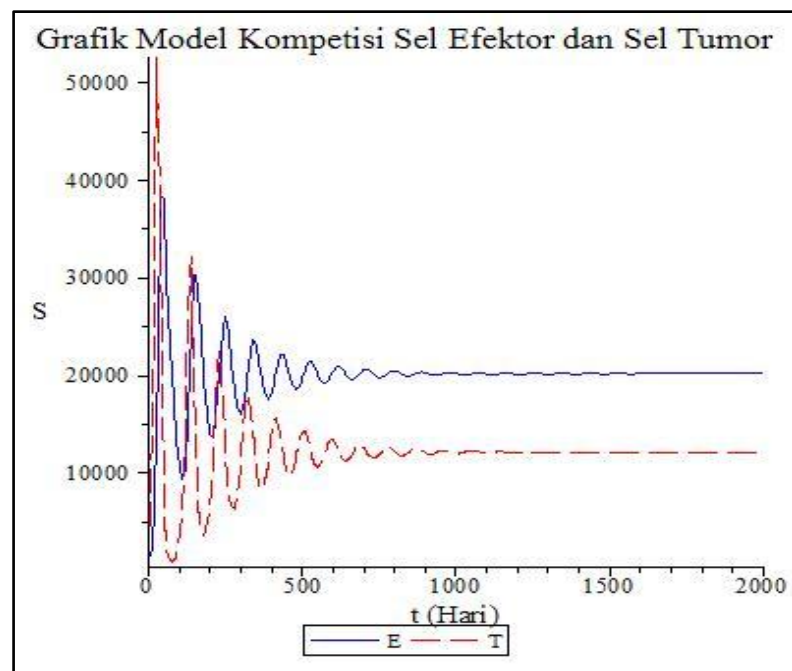
Dari persamaan (3.62) diperoleh nilai eigen yaitu

$$\lambda_1 = -0.005299381125 + 0.06913596291i \text{ dan}$$

$$\lambda_2 = -0.005299381125 - 0.06913596291i$$

Diperoleh nilai eigen berupa konjugat kompleks yang memenuhi kondisi $\lambda_{1,2} = a \pm ib$ dengan $a < 0$, sehingga berdasarkan Teorema 2.1 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik dan berdasarkan Teorema 2.2 bahwa titik ekuilibrium $P_6(E_6^*, T_3^*)$ memiliki tipe titik fokus *sink*.

Berikut ini diberikan ilustrasi hasil analisis model dengan menggunakan nilai-nilai parameter simulasi 1 dari Tabel 4. Pengaruh terapi gen terhadap dinamika sel efektor dan sel tumor dapat digambarkan secara numerik dengan menggunakan MAPLE 15, dengan S : jumlah populasi sel dan t : waktu.



Gambar 10. Simulasi 1 Sistem (3.3).

Gambar 10 menunjukkan interaksi antara sel efektor (E) dan sel tumor (T) dalam kondisi *baseline* selama 2000 hari, dimana populasi sel efektor dan

populasi sel tumor bergerak secara fluktuatif yang seiring bertambahnya waktu t , konstan pada titik ekuilibrium.

3.6.2 Simulasi 2

- a. Titik ekuilibrium bebas tumor $P_1(E_1^*, T_1^*) = P_1(E_1^*, 0)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_1^* , maka diperoleh nilai $E_1^* = -0.0009998371765$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_1(-0.0009998371765, 0)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_1 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_1 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

- b. Titik ekuilibrium bebas tumor $P_2(E_2^*, T_1^*) = P_2(E_2^*, 0)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_2^* , maka diperoleh nilai $E_2^* = 25487.72333 \approx 25488$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_2(25488, 0)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_2 terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_2 ada. Dengan demikian dapat dilakukan analisis kestabilan pada titik ekuilibrium P_2 . Substitusikan nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 ke dalam (3.33), diperoleh matriks jacobian dari titik ekuilibrium P_2 yaitu

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -0.030000000000 & 0.3710 \\ 0 & -9.684054374 \end{bmatrix} \quad (3.63)$$

Persamaan karakteristik dari (3.63) yaitu $|J_{P_2} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah:

$$\lambda^2 + 9.714054374\lambda - 0.2905216312 = 0 \quad (3.64)$$

Dari persamaan (3.64) diperoleh nilai eigen yaitu

$$\lambda_1 = -0.03000000000000 \text{ dan } \lambda_2 = -9.684054374$$

Diperoleh nilai eigen yang memenuhi kondisi $\lambda_2 < \lambda_1 < 0$, sehingga berdasarkan Teorema 2.1 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik dan berdasarkan Teorema 2.2 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki tipe titik *sink node*.

c. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_3(E_3^*, T_2^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_3^* dan T_3^* , diperoleh nilai $E_3^* = -2.526996603 \times 10^{15}$ dan $T_3^* = -2.043393479 \times 10^{14}$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_3(-2.526996603 \times 10^{15}, -2.043393479 \times 10^{14})$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_3 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_3 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

d. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_4(E_4^*, T_2^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_4^* dan T_2^* , diperoleh nilai $E_4^* = -0.001000003426$ dan $T_2^* = -1.000165219 \times 10^5$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_4(-0.001000003426, -1.000165219 \times 10^5)$. Berdasarkan nilai

parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_4 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_4 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

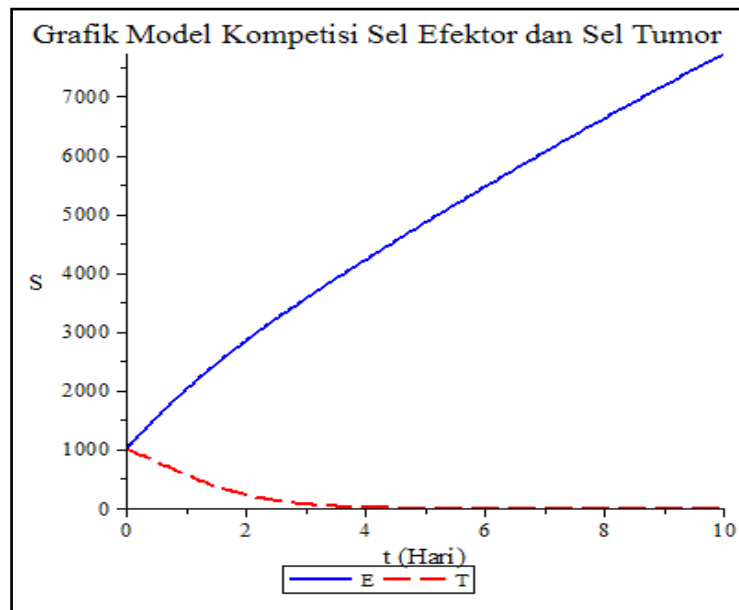
e. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_5(E_5^*, T_3^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_5^* dan T_3^* , diperoleh nilai $E_5^* = 5.927304029$ dan $T_3^* = -2060.522533$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_5(5.927304029, -2060.522533)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_5 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_5 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

f. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_6(E_6^*, T_3^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_6^* dan T_3^* diperoleh nilai $E_6^* = -0.0009999999997$ dan $T_3^* = 1.000000017 \times 10^9$ sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_6(-0.0009999999997, 1.000000017 \times 10^9)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_6 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_6 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

Berikut ini diberikan ilustrasi hasil analisis model dengan menggunakan nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4. Pengaruh terapi gen terhadap dinamika sel efektor dan sel tumor dapat digambarkan secara numerik dengan menggunakan MAPLE 15, dengan S : jumlah populasi sel dan t : waktu.



Gambar 11. Simulasi 2 Sistem (3.3).

Gambar 11 menunjukkan perilaku dinamik dari pertumbuhan sel tumor dan sel efektor terhadap waktu selama 10 hari, dimana jumlah populasi sel tumor mulai mengalami penurunan dan akan menghilang setelah $t = 4$, sementara itu jumlah populasi sel efektor meningkat menuju titik ekuilibrium seiring bertambahnya waktu t .

3.6.3 Simulasi 3

- a. Titik ekuilibrium bebas tumor $P_1(E_1^*, T_1^*) = P_1(E_1^*, 0)$

Nilai-nilai parameter simulasi 3 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_1^* , maka diperoleh nilai $E_1^* = -0.0009987565485$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_1(-0.0009987565485, 0)$.

Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_1 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_1 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

- b. Titik ekuilibrium bebas tumor $P_2(E_2^*, T_1^*) = P_2(E_2^*, 0)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_2^* , maka diperoleh nilai $E_2^* = 3337.483332 \approx 3338$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_2(3338, 0)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_2 terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_2 ada. Dengan demikian dapat dilakukan analisis kestabilan pada titik ekuilibrium P_2 . Substitusi nilai parameter simulasi 3 dari Tabel 4 ke dalam (3.33), diperoleh matriks jacobian dari titik ekuilibrium P_2 yaitu

$$J_{P_2} = \begin{bmatrix} -0.02999999998 & 0.05 \\ 0 & -0.01444966664 \end{bmatrix} \quad (3.65)$$

Persamaan karakteristik dari (3.65) yaitu $|J_{P_2} - \lambda I| = 0$, dengan I matriks identitas dan λ nilai eigen adalah:

$$\lambda^2 + 0.04444966662\lambda + 0.0004334899989 = 0 \quad (3.66)$$

Dari Persamaan (3.66) diperoleh nilai eigen yaitu

$$\lambda_1 = -0.02999999998 \text{ dan } \lambda_2 = -0.01444966664$$

Diperoleh nilai eigen yang memenuhi kondisi $\lambda_2 < \lambda_1 < 0$, sehingga berdasarkan Teorema 2.1 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ stabil asimtotik

dan berdasarkan Teorema 2.2 titik ekuilibrium $P_2(E_2^*, 0)$ memiliki tipe titik *sink node*.

c. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_3(E_3^*, T_2^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 3 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_3^* dan T_2^* , diperoleh nilai $E_3^* = -1.045582675 \times 10^{11}$ dan $T_2^* = -6.273496253 \times 10^{10}$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_3(-1.045582675 \times 10^{11}, -6.273496253 \times 10^{10})$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_3 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_3 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

d. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_4(E_4^*, T_2^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_4^* dan T_2^* , diperoleh nilai $E_4^* = -0.001000025409$ dan $T_2^* = -1.000000382 \times 10^5$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_4(-0.001000025409, -1.000000382 \times 10^5)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_4 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_4 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

e. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_5(E_5^*, T_3^*)$

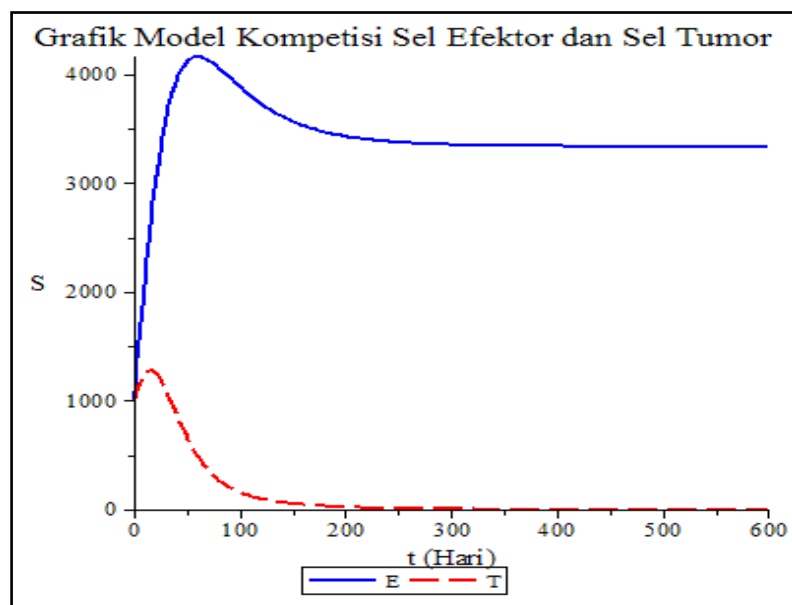
Nilai-nilai parameter simulasi 3 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_5^* dan T_3^* , diperoleh nilai $E_5^* = 2603.484708$ dan

$T_3^* = -440.3991741$, sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_5(2603.484708, -440.3991741)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_5 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_5 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

f. Titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_6(E_6^*, T_3^*)$

Nilai-nilai parameter simulasi 2 dari Tabel 4 disubstitusikan ke dalam titik E_6^* dan T_3^* diperoleh nilai $E_6^* = -0.0009999999975$ dan $T_3^* = 1.000000000 \times 10^9$ sehingga titik ekuilibrium menjadi $P_6(-0.0009999999975, 1.000000000 \times 10^9)$. Berdasarkan nilai parameter yang digunakan, menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_6 tidak terpenuhi, sehingga titik ekuilibrium P_6 tidak ada. Hal ini dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif.

Berikut ini diberikan ilustrasi hasil analisis model dengan menggunakan nilai-nilai parameter simulasi 3 dari Tabel 4. Pengaruh terapi gen terhadap dinamika sel efektor dan sel tumor dapat digambarkan secara numerik dengan menggunakan MAPLE 15, dengan S : jumlah populasi sel dan t : waktu.



Gambar 12. Simulasi 3 Sistem (3.3).

Gambar 12 menunjukkan perilaku dinamik dari pertumbuhan sel tumor dan sel efektor terhadap waktu selama 600 hari, dimana jumlah populasi sel tumor mulai mengalami penurunan dan akan menghilang setelah $t = 250$. Adapun jumlah populasi sel efektor konstan berada pada titik ekuilibrium setelah $t = 250$. Sementara itu, baik jumlah sel efektor maupun sel tumor masing-masing mencapai nilai puncak, dimana sel efektor mencapai nilai puncak pada lebih dari 4000 sel dan sel tumor mencapai nilai puncak pada lebih dari 1000 sel.

3.7 Interpretasi Solusi

- a. Nilai parameter yang digunakan pada simulasi 1 menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_2 dan P_6 terpenuhi, sedangkan untuk titik ekuilibrium P_1, P_3, P_4 dan P_5 tidak terpenuhi, sehingga titik-titik tersebut tidak ada, hal tersebut dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan

bulat non negatif. Dari kedua titik ekuilibrium yang terpenuhi, titik ekuilibrium P_2 tidak stabil dan mempunyai jenis titik *saddle*. Titik ekuilibrium P_6 stabil asimtotik dan mempunyai jenis titik fokus *sink*. Hal ini ditunjukkan oleh Gambar 10, dimana populasi sel efektor dan populasi sel tumor menuju ke titik ekuilibrium $P_6(20175,12083)$. Dalam kasus ini, populasi sel efektor dan sel tumor akan tumbuh secara beriringan.

- b. Nilai parameter yang digunakan pada simulasi 2 menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_2 terpenuhi, sedangkan untuk titik ekuilibrium P_1, P_3, P_4, P_5 dan P_6 tidak terpenuhi, sehingga titik-titik tersebut tidak ada, hal tersebut dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan bulat non negatif. Titik ekuilibrium P_2 stabil asimtotik dan mempunyai jenis titik *sink node*. Hal ini ditunjukkan oleh Gambar 11, dimana populasi sel efektor dan populasi sel tumor menuju ke titik ekuilibrium $P_2(25488,0)$. Dalam kasus ini, populasi sel efektor akan meningkat sedangkan populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu t .
- c. Nilai parameter yang digunakan pada simulasi 3 menyebabkan syarat keberadaan titik ekuilibrium P_2 terpenuhi, sedangkan untuk titik ekuilibrium P_1, P_3, P_4, P_5 dan P_6 tidak terpenuhi, sehingga titik-titik tersebut tidak ada, hal tersebut dikarenakan titik ekuilibrium merupakan banyaknya sel pada kondisi seimbang, sehingga nilainya harus bilangan

bulat non negatif. Titik ekuilibrium P_2 stabil asimtotik dan mempunyai jenis titik *sink* node. Hal ini ditunjukkan oleh Gambar 12, dimana populasi sel efektor dan populasi sel tumor menuju ke titik ekuilibrium $P_2(3338,0)$ setelah populasi sel efektor dan sel tumor masing-masing mencapai nilai puncaknya. Dalam kasus ini, populasi sel efektor akan konstan pada titik ekuilibrium sedangkan populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu t .

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan pada Bab III, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Diperoleh model matematika tentang pengaruh terapi gen terhadap dinamik pertumbuhan sel efektor dan sel tumor menghasilkan suatu sistem persamaan diferensial non linear berikut

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E + f} + s_1 \\ \frac{dT}{dt} &= r_2 T(1 - bT) - a \frac{ET}{T + g_2}\end{aligned}$$

2. Diperoleh enam titik ekuilibrium yaitu dua titik ekuilibrium bebas tumor $P_1(E_1^*, T_1^*)$ dan $P_2(E_2^*, T_1^*)$, dan empat titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_3(E_3^*, T_2^*)$, $P_4(E_4^*, T_2^*)$, $P_5(E_5^*, T_3^*)$ dan $P_6(E_6^*, T_3^*)$, dengan $T_1^*, T_2^*, T_3^*, E_1^*, E_2^*, E_3^*, E_4^*, E_5^*$ dan E_6^* seperti pada persamaan (3.14), (3.16), (3.17), (3.21), (3.22), (3.24), (3.25), (3.27) dan (3.28). Berdasarkan pada simulasi 1, terdapat dua titik ekuilibrium yang memenuhi syarat keberadaan yaitu P_2 dan P_6 . Kondisi kestabilan titik ekuilibrium pada simulasi 1 yaitu P_2 tidak stabil dan mempunyai jenis titik *saddle*, sedangkan P_6 stabil asimtotik dan mempunyai jenis titik fokus *sink*, artinya populasi sel efektor dan sel tumor akan tumbuh secara beriringan. Berdasarkan simulasi 2, terdapat satu titik ekilibrium yang memenuhi syarat keberadaan yaitu P_2 . Kondisi kestabilan titik ekuilibrium P_2 pada simulasi 2 stabil asimtotik dan mempunyai jenis titik *sink node*, artinya populasi sel efektor akan meningkat sedangkan

populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya t . Berdasarkan simulasi 3, terdapat satu titik ekilibrium yang memenuhi syarat keberadaan yaitu P_2 . Kondisi kestabilan titik ekuilibrium P_2 pada simulasi 3 stabil asimtotik mempunyai jenis titik *sink* node, artinya populasi sel efektor akan konstan pada titik ekuilibrium sedangkan populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya t . Kestabilan global titik ekuilibrium bebas tumor dipenuhi oleh $T(t)$ yang merupakan fungsi eksponensial yang konvergen menuju 0 untuk $t \rightarrow \infty$. Hal ini berarti bahwa sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu t .

4.2 Saran

Penulis melakukan analisis model matematika untuk melihat pengaruh penggunaan terapi gen dalam pengobatan kanker dalam upaya mengontrol pertumbuhan sel tumor. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk:

1. Membahas model terkait dengan menambahkan variabel seperti kombinasi dengan terapi kanker lainnya.
2. Membahas kestabilan global untuk titik ekuilibrium terinfeksi tumor.

DAFTAR PUSTAKA

- Anton, Howard. (1995). *Aljabar Linear Elementer* (Alih Bahasa: Pantur Silaban, Ph.D dan Drs. I. Nyoman Susila, M.Sc), Jakarta: Erlangga.
- Boyce, W. E. & DiPrima, R. C. (2010). *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problems*. 9th. New York: John Wiley&Sons, Inc.
- Castillo, Carlos & Chavez. 2001. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. New York: Springer.
- Corwin, Elizabeth J. (2009). *Buku Saku Patofisiologi* (Alih bahasa: Nike budhi Subekti). Jakarta: EGC.
- Kirschner, D & Panetta, JC. (1998). Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction. *Journal of Mathematical Biology*. 37(3). Hlm. 235-252.
- Luenberger, D. G. (1979). *Introduction to Dynamic System*. Canada. Simultaneously.
- Murray, J.D. (2001). *Mathematical Biology: I. An Introduction*. 3rd. New York: Springer.
- Olsder, G. J&Woude, J. W. van der. (2004). *Mathematical Systems Theory*. Netherland: VVSD.
- Perko, Lawrence. (2001). *Differential Equations and Dynamical Systems*. 3rd. New York: Springer.
- Ross, Sepley L. (1984). *Differential Equations*. 3rd. New York: Springer.
- Teresia Liliana Wargasetia. (2005). Terapi Gen pada Penyakit Kanker. *Jurnal Kesehatan Masyarakat* Volume 4 Nomor 2. Hlm. Bandung.
- Tsygvintsev, Alexei, dkk. (2012). A Mathematical Model of Gene Therapy for The Treatment of Cancer. *Mathematical Models and Methods in Biomedicine*. Springer-Verlag. Hlm. 357-373.
- WHO. (2014). *Cancer*. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/. Diakses pada tanggal 14 Desember 2013.
- WHO. (2012). *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Diakses pada tanggal 14 Desember 2013.
- Widowati & Sutimin. (2007). *Buku Ajar Pemodelan Matematika*. Semarang: FMIPA UNDIP.

Wiggins, Stephen. (2003). *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. 2nd. New York: Springer.

Wraith, Stephanie. (2009). Gene Therapy, An Innovative Approach to Cancer Treatment, http://cosmos.ucdavis.edu/archives/2009/cluster1/WRAITH_STEPH.pdf. diakses tanggal 15 Desember 2013.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Program Maple untuk simulasi 1

```
> restart :  
> with(plots) : with(linalg) : with(DEtools) :
```

Nilai Parameter

```
>  $\mu 2 := 0.03; p3 := 0.1245; f := 10^{-3}; s1 := 1; c := 0.05; r2 := 0.18; t$   
     $:= 10^{-9}; a := 1; g2 := 10^5;$ 
```

Sistem Nonlinear

```
>  $dE := c \cdot T - \mu 2 \cdot E + \frac{p3 \cdot E}{E + f} + s1;$   
     $dT := r2 \cdot T \cdot (1 - b \cdot T) - \frac{a \cdot E \cdot T}{g2 + T};$ 
```

Sistem diubah dengan menuliskan E dan T sebagai fungsi dalam variabel t

```
> sist := matrix([ [subs(E = E(t), T = T(t), eval(dE))], [subs(E = E(t),  
    T = T(t), eval(dT))]]);  
> sistem := diff(E(t), t) = sist[1, 1], diff(T(t), t) = sist[2, 1];
```

Menentukan solusi sistem (2) pada nilai awal tertentu

```
> fcns := {E(t), T(t)}  
> awal := dsolve({E(0) = 1000, T(0) = 1000, sistem}, fcns, type  
    = numeric, method = rkf45, maxfun = 10000);
```

Menggambarkan solusi sistem (2) pada nilai awal tertentu

```
> odeplot(awal, [[t, E(t), color = blue], [t, T(t), color = red, linestyle  
    = DASH]], 0 .. 2000, legend = ["E", "T"], legendstyle = [font  
    = ["ROMAN", 9], location = bottom], title  
    = ["Grafik Model Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor ", font  
    = ["ROMAN", 14]], labels = ["t (Hari)", "S"], labelfont  
    = ["ROMAN", 12])
```

Lampiran 2. Program Maple untuk simulasi 2

```
> restart :  
> with(plots) : with(linalg) : with(DEtools) :
```

Nilai Parameter

```
>  $\mu 2 := 0.03; p3 := 0.1245; f := 10^{-3}; s1 := 764.5072; c := 0.3710; r2$   
     $:= 0.0023; b := 10^{-9}; a := 38.0040; g2 := 10^5;$ 
```

Sistem Nonlinear

```
>  $dE := c \cdot T - \mu 2 \cdot E + \frac{p3 \cdot E}{E + f} + s1;$   
     $dT := r2 \cdot T \cdot (1 - b \cdot T) - \frac{a \cdot E \cdot T}{g2 + T};$ 
```

Sistem diubah dengan menuliskan E dan T sebagai fungsi dalam variabel t

```
> sist := matrix([ [subs(E = E(t), T = T(t), eval(dE))], [subs(E = E(t),  
    T = T(t), eval(dT))]]);  
> sistem := diff(E(t), t) = sist[1, 1], diff(T(t), t) = sist[2, 1];
```

Menentukan solusi sistem (2) pada nilai awal tertentu

```
> fcns := {E(t), T(t)}  
> awal := dsolve({E(0) = 1000, T(0) = 1000, sistem}, fcns, type  
    = numeric, method = rkf45, maxfun = 10000);
```

Menggambarkan solusi sistem (2) pada nilai awal tertentu

```
> odeplot(awal, [[t, E(t), color = blue, thickness = 2], [t, T(t), color  
    = red, linestyle = DASH, thickness = 2]], 0 .. 10, legend = ["E",  
    "T"], legendstyle = [font = ["ROMAN", 9], location = bottom],  
    title = ["Grafik Model Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor", font  
    = ["ROMAN", 14]], labels = ["t (Hari)", "S"], labelfont  
    = ["ROMAN", 12])
```

Lampiran 3. Program Maple untuk simulasi 3

```
> restart :  
> with(plots) : with(linalg) : with(DEtools) :
```

Nilai Parameter

```
>  $\mu 2 := 0.03; p3 := 0.1245; f := 10^{-3}; s1 := 100; c := 0.05; r2$   
     $:= 0.0523; b := 10^{-9}; a := 2; g2 := 10^5;$ 
```

Sistem Nonlinear

```
>  $dE := c \cdot T - \mu 2 \cdot E + \frac{p3 \cdot E}{E + f} + s1;$   
     $dT := r2 \cdot T \cdot (1 - b \cdot T) - \frac{a \cdot E \cdot T}{g2 + T};$ 
```

Sistem diubah dengan menuliskan E dan T sebagai fungsi dalam variabel t

```
> sist := matrix([ [subs(E=E(t), T=T(t), eval(dE))], [subs(E=E(t),  
    T=T(t), eval(dT))]]);  
> sistem := diff(E(t), t) = sist[1, 1], diff(T(t), t) = sist[2, 1];
```

Menentukan solusi sistem (2) pada nilai awal tertentu

```
> fcns := {E(t), T(t)}  
> awal := dsolve({E(0) = 1000, T(0) = 1000, sistem}, fcns, type  
    = numeric, method = rkf45, maxfun = 10000);
```

Menggambarkan solusi sistem (2) pada nilai awal tertentu

```
> odeplot(awal, [[t, E(t), color = blue, thickness = 2], [t, T(t), color  
    = red, linestyle = DASH, thickness = 2]], 0 .. 600, legend = ["E",  
    "T"], legendstyle = [font = ["ROMAN", 9], location = bottom],  
    title = ["Grafik Model Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor", font  
    = ["ROMAN", 14]], labels = ["t (Hari)", "S"], labelfont  
    = ["ROMAN", 12])
```